


Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2308a	Pag. 1 van 12

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor een 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 ouderen:

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 Aurobindo retard 8 mg kan in combinatie met thiazidediuretica, bèta-adrenoceptorblokkers, calciumantagonisten of ACE-remmers, worden gebruikt.

Symptomatische behandeling van prostaathyperplasie

Volwassenen en ouderen

De standaarddosis is eenmaal daags 4 mg doxazosine. De dosis kan indien nodig worden verhoogd tot eenmaal daags 8 mg.

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.

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2308a	Pag. 2 van 12

Dosisresponsonderzoeken zijn niet uitgevoerd voor doxazosine tabletten met verlengde afgifte. Dit betekent dat nog geen verhoogd effect is aangetoond bij een verhoogde dosis (tot maximaal 8 mg).

De dosering van 4 mg is niet mogelijk met het product uit deze SmPC.

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 verergerd, 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).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Doxazosine Aurobindo retard 8 mg is niet vastgesteld bij kinderen en jongvolwassenen.

Wijze van toediening

Doxazosine, tabletten met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten dienen heel met een voldoende hoeveelheid vloeistof te worden doorgeslikt. De tabletten met verlengde afgifte mogen niet gekauwd, verdeeld of verpulverd worden.

4.3 Contra-indicaties

Doxazosine is gecontra-indiceerd in:

- Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere quinazolinen (zoals prazosine en terazosine) of voor één van de hulpstoffen zoals beschreven in rubriek 6.1
- 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 maagdarminfectie, oesofageale obstructie, of enige mate van verkleinde lumendiameter van het maag-darmkanaal in de anamnese.
- Patiënten met hypotensie.


Doxazosine is gecontra-indiceerd als monotherapie bij patiënten met overactieve blaas of anurie met of zonder progressief nierfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aan de patiënt te geven informatie:

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

Bij Doxazosine Aurobindo retard 8 mg is de werkzame verbinding 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.

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2308a	Pag. 3 van 12

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

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.

Aanvang van de behandeling:

In verband met de alfa-blokkerende eigenschappen van doxazosine, kunnen patiënten posturale hypotensie ondervinden met als symptomen duizeligheid en zwakte, of, in zeldzame gevallen, verlies van bewustzijn (syncope), met name bij aanvang van de behandeling. Daarom is het verstandig bij aanvang van de behandeling de bloeddruk te monitoren om het mogelijke risico van posturale effecten tot een minimum te beperken. De laagste effectieve dosering doxazosine moet waar nodig door de arts worden gestart en getitreerd. 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 hoog hartminuutvolume
- rechtszijdig hartfalen als gevolg van longembolie of pericardiale effusie
- linker ventriculair hartfalen met lage vullingsdruk.

Gebruik bij patiënten met leverfunctiestoornis:


Zoals met elke werkzame stof die volledig wordt gemetaboliseerd door de lever, dient doxazosine met grote voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met aanwijzingen van leverfunctiestoornis. Daar men geen klinische ervaring heeft bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, wordt het gebruik bij deze patiënten afgeraden.

Gebruik met PDE-5-remmers:

Gelijktijdig gebruik van doxazosine met fosfodiesterase-5-remmers (PDE-5-remmers) (bijvoorbeeld sildenafil, tadalafil en vardenafil) kan bij sommige patiënten resulteren in symptomatische hypotensie, aangezien beide geneesmiddelen een vaatverwijdende werking hebben. Om het risico 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 doxazosine formuleringen 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.

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2308a Pag. 4 van 12	

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 Benign Prostaat Hyperplasie (BHP) 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 BHP symptomen te behandelen.

Hulpstof

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

Fosfodi-esterase-5-remmers

Gelijktijdige toediening van doxazosine met PDE-5-remmers (bijvoorbeeld sildenafil, tadalafil, verdenafil) kan bij sommige patiënten resulteren in symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4).


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).

Bij klinisch gebruik zijn conventionele doxazosine tabletten 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 officiële interactieonderzoeken.

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 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.

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2308a Pag. 5 van 12	

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor de indicatie hypertensie:

Zwangerschap

Aangezien er geen adequate en goedgecontroleerde onderzoeken of een beperkt aantal gegevens zijn uit het gebruik van doxazosine 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 doses die overeenkomen met ongeveer 300 keer de maximaal aanbevolen dosis voor de mens (zie rubriek 5.3).

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.

Vruchtbaarheid

Dierproeven lieten een vermindering in de vruchtbaarheid zien bij mannelijke ratten die werden behandeld met doxazosine in concentraties die de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens vele keren overschreed. 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 kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, met name bij aanvang van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Lijst met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn geconstateerd en gemeld tijdens behandeling met doxazosine. De gebruikte frequenties zijn als volgt:

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
---------------------	------------	--------------

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2308a Pag. 6 van 12

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Vaak	Luchtweginfectie, urineweginfectie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zeer 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
	Zeer zelden	Agitatie, nervositeit
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, somnolentie
	Soms	Cerebrovasculair accident, hypoesthesie, syncope, tremor
	Zeer zelden	Posturale duizeligheid, paresthesie
<i>Oogaandoeningen</i>	Zeer zelden	Wazig zien
	Niet bekend	Intra-operatief 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
	Zeer zelden	Bradycardie, hartaritmie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak	Hypotensie, posturale hypotensie
	Zeer 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

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2308a Pag. 7 van 12

	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

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2308a	Pag. 8 van 12

<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. Beroepsbeoefenaren 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. Aangezien doxazosine sterk proteïne gebonden is, is dialyse niet geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-adrenergica, perifeer werkend, alfa-adrenoreceptor antagonisten, ATC-code: C02CA04

Werkingsmechanisme

De werkzame stof in Doxazosine Aurobindo retard 8 mg is doxazosine en is een quinazoline derivaat. Doxazosine heeft een vasodilatatoreffect door middel van selectieve en competitieve blokkering van postsynaptische alfa-1-receptoren.

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 doxazosine tabletten. Een verhoging van plasmarenine activiteit 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 doxazosine tabletten blijkt te resulteren in de regressie van linker ventriculaire hypertrofie. Er zijn geen onderzoeken gedaan waarin het effect op mortaliteit en morbiditeit werd onderzocht.

Hypertensie

Gegevens uit twee dosiseffect onderzoeken (met een totaal van 630 patiënten die werden behandeld

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2308a	Pag. 9 van 12

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 doxazosine tabletten 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 doxazosine tabletten in doseringen van 1 mg, 2 mg of 4 mg even goed gereguleerd zijn op 4 mg doxazosine tabletten met verlengde afgifte.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen


Absorptie

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 doxazosine tablet. Dalspiegels na 24 uur zijn echter vergelijkbaar voor beide formuleringen.

De peak/dalratio van doxazosine bedraagt minder dan de helft van die van conventionele doxazosine tabletten met directe afgifte.

Distributie

Ongeveer 98% van doxazosine wordt proteïne gebonden in plasma.

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2308a Pag. 10 van 12	

Biologische transformatie

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

Eliminatie

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

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 tabletten met verlengde afgifte onder ouderen hebben geen significante veranderingen vertoond in vergelijking met jongere patiënten.

Nierfunctiestoornis:

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

Leverfunctiestoornis:

Er zijn slechts beperkte gegevens over patiënten met leverfunctiestoornis en op de effecten van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het levermetabolisme beïnvloeden (bijvoorbeeld cimetidine). 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 30%.

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.

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2308a Pag. 11 van 12	

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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Polyethyleenoxide (MW 200.000)
Polyethyleenoxide (MW 900.000)
Microkristallijne cellulose
Povidon (K29-32)
Butylhydroxytolueen (E321)
all-rac- α -tocoferol
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Natriumstearylfumaraat.

Tabletomhulling

Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1), dispersie 30%
Colloïdaal gehydrateerd 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, 90, 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.

Doxazosine Aurobindo Retard 8 mg, tablet met verlengde afgifte 107688	RVG	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2308a Pag. 12 van 12	

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

RVG 107688

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juni 2012

Datum van laatste hernieuwing: 31 augustus 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3-4.6, 4.8 en 5.2: 10 juli 2023