

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxazosine retard CF 4 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 33102	
Doxazosin mesylate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxazosine retard CF 4 mg, 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 tabletten met aan één kant de opdruk 'DL'.

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 eenmaal daags 8 mg doxazosine per dag.

Essentiële hypertensie.

Volwassenen:

Bij de meerderheid van de patiënten die eenmaal daags met Doxazosine retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte worden behandeld, wordt een regulering van de bloeddruk bereikt. Het kan maximaal vier weken duren voor het optimale effect is bereikt. Afhankelijk van de klinische reactie kan de dosis indien nodig daarna worden verhoogd tot eenmaal daags 8 mg.

Doxazosine retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte kunnen als monotherapie worden gebruikt of in combinatie met een ander geneesmiddel, zoals een thiazidediureticum, een bèta-adrenoceptorblokker, een calciumantagonist of een ACE-remmer als met elk apart niet voldoende resultaat wordt bereikt.

Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie

Volwassenen:

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 4 mg. Afhankelijk van de klinische reactie mag de dosis worden verhoogd tot eenmaal daags 8 mg doxazosine.

Doxazosine kan worden gebruikt bij patiënten met benigne prostaathyperplasie die hypertensief of normotensief zijn, omdat de bloeddrukveranderingen bij normotensieve patiënten gewoonlijk slechts klein

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2024	Authorisation	Disk: JW060876	Rev. 12.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxazosine retard CF 4 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 33102	
Doxazosin mesylate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

zijn. Gezien het risico van posturale bijwerkingen moet de patiënt in de aanvangsfase van de behandeling nauwkeurig worden gecontroleerd.

Speciale populaties

Ouderen

Dezelfde doseringsaanbevelingen als bij volwassenen.

Nierfunctiestoornis

Omdat er bij patiënten met een gestoorde nierfunctie geen verandering in de farmacokinetiek optreedt, en omdat er geen tekenen zijn dat doxazosine een bestaande nierfunctiestoornis verergert, kan bij deze patiënten over het algemeen de normale dosis worden gebruikt.

Leverfunctiestoornis:

Doxazosine moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten bij wie aanwijzingen zijn voor een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Omdat er geen klinische ervaring is opgedaan bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt gebruik door deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van doxazosine bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Doxazosine retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten in zijn geheel met voldoende vloeistof worden doorgeslikt. De patiënt mag niet op de tabletten kauwen, ze mogen niet worden gebroken of fijngestampt.

4.3 Contra-indicaties

Doxazosine is gecontraïndiceerdj

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere quinazolinen (zoals prazosine, terazosine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bij patiënten met orthostatische hypotensie in de anamnese
- bij patiënten met benigne prostaat hyperplasie (BPH) die gelijktijdig een verstopping van de bovenste urinewegen, een chronische urineweginfectie of blaasstenen hebben
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale of oesofageale obstructie of van een verminderde lumendoorsnede van het maagdarmkanaal
- gedurende lactatie (zie rubriek 4.6) (alleen bij de indicatie hypertensie)
- bij patiënten met hypotensie (alleen bij de indicatie benigne prostaathyperplasie).

Doxazosine is gecontraïndiceerd als monotherapie bij patiënten met overactieve blaas, anurie of progressieve nierinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Informatie die aan de patiënt moet worden gegeven:

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat Doxazosine retard CF 4 mg tabletten in hun geheel moeten worden doorgeslikt. Patiënten mogen de tabletten niet kauwen, de tablet mag niet worden gedeeld of worden fijngemaakt.

In de Doxazosine retard CF 4 mg tablet bevindt de werkzame stof zich in een niet-absorbeerbaar en verteerbaar omhulsel dat speciaal is ontworpen voor een gereguleerde 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2024	Authorisation	Disk: JW060876	Rev. 12.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxazosine retard CF 4 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 33102	
Doxazosin mesylate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Ongewoon korte passagetijden door het maagdarmkanaal (bijvoorbeeld na een operatieve ingreep) kunnen leiden tot onvolledige absorptie. Met het oog op de lange halfwaardetijd van doxazosine, is de klinische relevantie hiervan niet duidelijk.

Begin van de therapie:

In verband met de alfa-receptor blokkerende eigenschappen van doxazosine kunnen patiënten tijdens de behandeling met Doxazosine retard CF 4 mg orthostatische hypotensie ervaren die zich uit in duizeligheid en zwakte of een enkele keer verlies van bewustzijn (syncope), in het bijzonder in het begin van de behandeling. Bij het starten van de behandeling dient de bloeddruk regelmatig gecontroleerd te worden om de kans op het optreden van houdingsafhankelijke effecten te minimaliseren. De patiënt moet worden gewaarschuwd situaties waarbij letsel door het optreden van duizeligheid of zwakte kunnen ontstaan aan het begin van de doxasine behandeling te vermijden.

Patiënten met acute hartproblemen:

Zoals bij alle andere vaatverwijdende antihypertensieve middelen, is voorzichtigheid geboden wanneer doxazosine wordt gegeven aan patiënten met de volgende acute hartproblemen:

- pulmonair oedeem ten gevolge van een stenose van de aorta- of mitralisklep
- hartfalen met een hoog hartminuutvolume
- rechtszijdig hartfalen door pulmonaire embolie of pericardiale effusie
- hartfalen van de linker ventrikel met een lage vullingsdruk.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

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.

Gebruik met PDE-5 remmers:

Gelijktijdige toediening van doxazosine en fosfodiësterase type 5 remmers (zoals sildenafil, tadalafil en vardenafil) dient met voorzichtigheid te gebeuren aangezien beide geneesmiddelen vaatverwijdende effecten hebben en bij sommige patiënten kunnen leiden tot symptomatische hypotensie. Om het risico van orthostatische hypotensie te verminderen is het aanbevolen om de behandeling met fosfodiësterase type 5 remmers alleen te beginnen als de patiënt hemodynamisch gestabiliseerd is op de alfablokkertherapie. Verder is het aanbevolen de behandeling met fosfodiësterase type 5 remmers te starten met de laagst mogelijke aanvangsdosis en een tijdsinterval van 6 uur na inname van doxazosine te hanteren. Er zijn geen studies uitgevoerd met doxazosine verlengde afgifte formuleringen.

Gebruik bij patiënten die een staaroperatie ondergaan:

Bij enkele patiënten die behandeld worden of behandeld werden met tamsulosine is bij een staaroperatie het Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom (IFIS, een variant van het kleine pupilsyndroom) waargenomen. Er zijn ook geïsoleerde gevallen gerapporteerd 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, dient het gebruik van alfa-1-blokkers nu of in het verleden, vóór de operatie aan de oogchirurg bekend gemaakt te worden.

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.

Laboratoriumgegevens

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2024	Authorisation	Disk: JW060876	Rev. 12.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxazosine retard CF 4 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 33102	
Doxazosin mesylate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Doxazosine kan invloed hebben op de plasma-renine activiteit en de uitscheiding van vanille amandelzuur in urine. Dit dient overwogen te worden bij de analyse van laboratoriumgegevens.

Hulpstoffen

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

Gelijktijdige toediening van doxazosine en een PDE-5 remmer kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen studies uitgevoerd met doxazosine verlengde afgifte formuleringen.

In het plasma is het merendeel van doxazosine (98%) aan eiwitten gebonden. *In vitro* onderzoek met menselijk plasma wijst erop dat doxazosine geen effect heeft op de eiwitbinding van digoxine, fenytoïne, warfarine of indometacine.

In klinisch onderzoek is doxazosine zonder nadelige interactie toegediend met thiazide-diuretica, furosemide, bètablokkers, niet-steroïde antiflogistica (NSAIDs), antibiotica, orale bloedsuiker verlagende middelen, uricosurica en anticoagulantia. Er zijn echter geen gegevens uit formele geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies.

Doxazosine versterkt de bloeddrukverlagende werking van andere alfa-blokkers en andere antihypertensiva.

In een open-label, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde studie met 22 gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde de toediening van een enkele dosis doxazosine van 1 mg op dag 1 tijdens een 4-daags oraal cimetidineregimen (400 mg tweemaal daags), in een 10% toename in de gemiddelde AUC van doxazosine en geen statistisch significante wijzigingen in de gemiddelde C_{max} en gemiddelde halfwaardetijd van doxazosine. De toename van 10% in de gemiddelde AUC van doxazosine met cimetidine valt binnen de interindividuele variatie (27%) van de gemiddelde AUC van doxazosine met placebo.

Niet-steroïdale antireumata of oestrogenen kunnen de antihypertensieve werking van doxazosine verminderen.

Sympathicomimetica kunnen het bloeddrukverlagende effect van doxazosine verminderen; doxazosine kan het effect van dopamine, efenidine, epinefrine, metaraminol, methoxamine en fenylefrine op de bloeddruk en bloedvaten verminderen.

Er zijn geen studies beschikbaar over interacties met geneesmiddelen die het levermetabolisme beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor gebruik bij hypertensie:

Zwangerschap

Aangezien er geen adequate en goed gecontroleerde studies zijn bij zwangere vrouwen, is de veiligheid van doxazosine tijdens de zwangerschap niet vastgesteld. Als gevolg daarvan dient doxazosine slechts te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de voordelen opwegen tegen de risico's. Hoewel in dieronderzoek geen teratogene effecten werden waargenomen, werd verminderde foetale overleving waargenomen bij dieren na toediening van extreem hoge doses (zie rubriek 5.3).

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2024	Authorisation	Disk: JW060876	Rev. 12.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxazosine retard CF 4 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 33102	
Doxazosin mesylate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Borstvoeding

Doxazosine is gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding aangezien het geneesmiddel accumuleert in de moedermelk van ratten en er niets bekend is over de uitscheiding van het geneesmiddel in de melk van vrouwen die borstvoeding geven.

Moeders dienen te stoppen met het geven van borstvoeding als behandeling met doxazosine noodzakelijk is (zie rubriek 5.3).

Voor gebruik bij benigne prostaathyperplasie:

Deze rubriek is niet van toepassing.

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

De rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen kan vooral in het begin van de behandeling ongunstig worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn als volgt onderverdeeld: 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 ($< 1/10.000$), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedRA orgaansysteem	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Luchtweginfectie, urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeër zelden	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Allergische geneesmiddelreactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Anorexie, jicht, verhoogde eetlust
Psychische stoornissen	Soms Zeër zelden	Angst, depressie, slapeloosheid Agitatie, zenuwachtigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Soms Zeër zelden	Duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid Cerebrovasculair accident, hypoesthesie, syncope, tremor Duizeligheid houdingsafhankelijk, paresthesie
Oogaandoeningen	Zeër zelden Onbekend	Wazig zien Intra-operatief floppy-iris-syndroom (zie rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak Soms	Vertigo Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak Soms Zeër zelden	Palpataties, tachycardie Angina pectoris, myocardinfarct Bradycardie, hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Vaak Zeër zelden	Hypotensie, orthostatische hypotensie Blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas-	Vaak	Bronchitis, hoesten, dyspnoe,

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2024	Authorisation	Disk: JW060876	Rev. 12.3	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxazosine retard CF 4 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 33102	
Doxazosin mesylate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

en mediastinumaandoeningen	Soms Zeer zelden	rhinitis Epistaxis Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak Soms Onbekend	Pijn in de buik, dyspepsie, droge mond, misselijkheid Obstipatie, diarree, flatulentie, braken, gastroenteritis Smaakstoornis
Lever- en galaandoeningen	Soms Zeer zelden	Abnormale leverwaarden Cholestase, hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms Zeer zelden	Pruritus Huiduitslag Alopecia, purpura, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen	Vaak Soms Zeer zelden	Rugpijn, myalgie Arthralgie Spierkrampen, spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak Soms Zeer zelden	Cystitis, urine-incontinentie Dysurie, hematurie, mictie frequentie Mictiestoornissen, nocturie, polyurie, toename diurese
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms Zeer zelden Onbekend	Impotentie Gynaecomastie, priapisme Retrograde ejaculatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms Zeer zelden	Asthenie, pijn op de borst, griepachtige verschijnselen, perifeer oedeem Pijn, gezichtsoedeem Vermoeidheid, malaise
Onderzoeken	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

Indien overdosering tot hypotensie leidt, dient de patiënt onmiddellijk in liggende positie geplaatst te worden met het hoofd naar beneden. Andere ondersteunende maatregelen dienen naar behoefte te worden ingesteld. Dialyse is niet zinvol omdat doxazosine eiwitgebonden is.

Toxiciteit

Er zijn beperkte gegevens over de gevolgen van een overdosis. Syncope deed zich voor in een nuchtere volwassene na inname van 16 mg doxazosine. 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2024	Authorisation	Disk: JW060876	Rev. 12.3	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxazosine retard CF 4 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 33102	
Doxazosin mesylate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Indien nodig maag legen en actieve kool toedienen. In geval van hypotensie de positie van het hoofd verlagen, intraveneus vocht toedienen en indien nodig vasopressoren (bijv. noradrenaline of efidrine) toedienen. Zorg als dat nodig is voor symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

De generieke naam van het werkzame bestanddeel in Doxazosine retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte is doxazosine, een derivaat van quinazoline. Doxazosine heeft een vasodilaterend effect door de selectieve en concurrerende blokkering van postsynaptische alfa-1-receptoren.

Met een dosis eenmaal daags is er gedurende de gehele dag en ook 24 uur na de dosis een klinisch significante daling van de bloeddruk.

Tijdens langdurige behandeling met doxazosine-tabletten met directe afgifte is geen gewenning waargenomen. Een verhoging van de plasmarenineactiviteit en tachycardie zijn tijdens langdurige behandeling in zeldzame gevallen waargenomen.

Doxazosine heeft een gunstig effect op de bloedlipiden met een significante stijging van de verhouding HDL/totale cholesterol (ongeveer 4-13% van de uitgangswaarden). De klinische relevantie van deze bevindingen is nog niet bekend.

Doxazosine verbetert de insulinegevoeligheid bij patiënten met een gestoorde gevoeligheid voor insuline. Van behandeling met doxazosine-tabletten met onmiddellijke afgifte is aangetoond dat het resulteert in regressie van linker ventriculaire hypertrofie. Onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit is nog niet voltooid.

Hypertensie:

Analyse van twee onderzoeken naar het effect van de dosis (waaraan in totaal 630 patiënten die met doxazosine werden behandeld deelnamen) heeft aangetoond dat patiënten die met tabletten met onmiddellijke afgifte met een dosering van 1 mg, 2 mg of 4 mg werden behandeld evengoed kunnen worden gereguleerd met doxazosine-tabletten met vertraagde afgifte van 4 mg.

Interim-analyse van het onderzoek 'Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) toont aan dat patiënten met hypertensie en minimaal één andere klinische risicofactor voor coronaire hartziekten die met doxazosine worden behandeld worden blootgesteld aan een verdubbeld risico van chronisch hartfalen in vergelijking met patiënten die met chlortalidonum worden 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 als gevolg van verschillende redenen 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.

Benigne prostaathyperplasie:

Van doxazosine is aangetoond dat het de door fenylefrine geïnduceerde contractie in de prostaat remt. Hoge waarden alfa-1-adrenoreceptoren zijn waargenomen in het stromaweefsel van de prostaat, het proximale deel van de urethra en de basis van de urineblaas, wat zorgt voor de spanning van de gladde

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2024	Authorisation	Disk: JW060876	Rev. 12.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxazosine retard CF 4 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 33102	
Doxazosin mesylate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

spieren in het prostaatdeel van de urethra. Het blokkeren van alfa-1-adrenoreceptoren via doxazosine vermindert de tonus van de gladde spier in het prostaatdeel van de urethra wat de stroomsnelheid van de urine bevordert. Dit is de farmacologische basis voor klinisch gebruik van doxazosine bij de behandeling van benigne prostaathyperplasie.

Onderzoek naar de werking en veiligheid (bij in totaal 1317 patiënten die met doxazosine werden behandeld) is alleen uitgevoerd bij patiënten die bij de uitgangssituatie op de I-PSS (International Prostate Symptom Score) een score van ≥ 12 hadden en met een maximale urinestroom van < 15 ml/sec. De gegevens uit deze onderzoeken geven aan dat patiënten die goed zijn ingesteld op doxazosine-tabletten met onmiddellijke afgifte met doses van 1 mg, 2 mg of 4 mg net zo goed met doxazosine-tabletten 4 mg met verlengde afgifte kunnen worden gereguleerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van therapeutisch doses wordt de doxazosine in tabletten met verlengde afgifte goed geabsorbeerd, waarbij 6 tot 8 uur na de toediening geleidelijk aan piekbloedwaarden worden bereikt. De piekplasmawaarden zijn ongeveer eenderde van de waarde die wordt verkregen na toediening van doxazosinetabletten met onmiddellijke afgifte. De dalwaarden na 24 uur waren voor beide samenstellingen echter hetzelfde.

De farmacokinetische eigenschappen van doxazosine in tabletten met verlengde afgifte leiden tot een kleine variatie in de plasmawaarden.

De piek/dalratio van doxazosine in tabletten met verlengde afgifte is minder dan de helft van die van doxazosine-tabletten met onmiddellijke afgifte.

Bij steady-state was de relatieve biologische beschikbaarheid van doxazosine van tabletten met verlengde afgifte in vergelijking met die van de samenstelling met onmiddellijke afgifte 54% bij de dosis van 4 mg en 59% bij de dosis van 8 mg.

Gelijktijdig gebruik van voedsel resulteert in vergelijking met inname op de nuchtere maag in een iets hogere absorptie, de AUC is 14% hoger en de C_{max} 23% hoger. De C_{min} wordt door gelijktijdige voedselinname niet beïnvloed.

Distributie

Ongeveer 98% van doxazosine bindt aan plasma-eiwitten. Distributievolume: 1 liter/kg.

Biotransformatie

Doxazosine wordt primair gemetaboliseerd door O-demethylering en hydroxylering. Doxazosine wordt uitgebreid gemetaboliseerd waarbij $< 5\%$ als onveranderd product wordt uitgescheiden.

Eliminatie

De klaring van doxazosine is 1,3 ml/min/kg.

De eliminatie uit plasma is bifasisch waarbij de terminale halfwaardetijd 22 uur bedraagt en daarom biedt dit de basis voor dosering eenmaal daags.

Speciale populaties

Ouderen

Uit farmacokinetisch onderzoek naar doxazosine-tabletten met verlengde afgifte is in vergelijking met jongere patiënten bij ouderen geen significante verandering aangetoond.

Nierfunctiestoornis

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2024	Authorisation	Disk: JW060876	Rev. 12.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxazosine retard CF 4 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 33102	
Doxazosin mesylate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

Ook uit farmacokinetisch onderzoek naar doxazosine-tabletten met onmiddellijke afgifte bij patiënten met een nierfunctiestoornis is geen significante verandering aangetoond in vergelijking met die van patiënten met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornis

Er zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar van patiënten met een leverfunctiestoornis en over de effecten van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de leverstofwisseling beïnvloeden (zoals cimetidine). In een klinisch onderzoek bij 12 proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis resulteerde een enkele dosis doxazosine in een stijging van de AUC met 43% en een daling van de orale klaring met ongeveer 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, reproductietoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Polyethyleenoxide
Microkristallijne cellulose
Povidon
All-rac- α -tocoferol
Colloïdale watervrije silica
Natriumstearylfulmetaat
Butylhydroxytolueen (E321)

Tabletomhulling:

Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)
Gehydrateerde colloïdale silica
Macrogol
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Blisterspaking (PVC/PVDC/Al): 5 jaar
Tablettencontainer: 36 maanden, na eerste opening van de tablettencontainer: 8 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (PVC/PVDC/aluminium):

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2024	Authorisation	Disk: JW060876	Rev. 12.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Doxazosine retard CF 4 mg , tabletten met verlengde afgifte	RVG 33102	
Doxazosin mesylate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Dozen met 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10x14) tabletten met verlengde afgifte
Kalenderverpakkingen met 28 en 98 tabletten met verlengde afgifte
Unitdosisverpakking met 50 x 1 tablet met verlengde afgifte

PP tablettencontainer met LDPE deksel en LDPE vuller:
Tablettencontainer met 500 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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 33102

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

Eerste verlening van de vergunning: 3 januari 2007
Hernieuwing van de vergunning: 9 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 6 november 2024

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2024	Authorisation	Disk: JW060876	Rev. 12.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------