

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxazosine Retard Mylan 4 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet met verlengde afgifte bevat doxazosinemesilaat overeenkomend met 4 mg doxazosine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte ronde biconvexe tabletten, met aan één zijde de inscriptie 'DL', 8,0 - 8,4 mm in diameter.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.

Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie (BPH).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De maximaal aanbevolen dosering is 8 mg doxazosine éénmaal per dag.

Essentiële hypertensie:

Volwassenen:

Bij de meeste patiënten wordt er voldoende bloeddrukdaling waargenomen met een éénmaal daagse dosering van Doxazosine Retard Mylan. Het optimale effect van de behandeling kan worden waargenomen na een behandelingsduur van vier weken. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd tot éénmaal daags 8 mg op geleide van de respons van de patiënt.

Doxazosine Retard Mylan kan worden toegepast als monotherapie; bij patiënten bij wie de beoogde bloeddrukdaling niet wordt bereikt met één ander bloeddrukverlagend middel of alleen doxazosine, kan doxazosine worden gecombineerd met bijv. een thiazide diureticum, een bèta-blokker, een calciumantagonist of een ACE-remmer.

Symptomatische behandeling van Benigne prostaathyperplasie:

Volwassenen:

De aanbevolen dosering is 4 mg éénmaal daags. Op geleide van de respons van de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot éénmaal daags 8 mg.

Doxazosine kan worden gebruikt bij patiënten met benigne prostaat hyperplasie die ofwel hypertensief ofwel normotensief zijn, aangezien de bloeddrukreductie in normotensieve patiënten over het algemeen gering is. In verband met het risico op posturale bijwerkingen moeten patiënten in de beginfase van de behandeling nauwlettend worden gevolgd.

Ouderen:

Voor ouderen gelden dezelfde doseringsadviezen als voor volwassenen.

Patiënten met een verminderde nierfunctie:

Omdat de farmacokinetiek van doxazosine onveranderd is bij patiënten met nierinsufficiëntie en omdat er geen aanwijzingen zijn dat doxazosine een bestaande nierinsufficiëntie verergert, kan over het algemeen de aanbevolen dosering toegepast worden.

Patiënten met een verminderde leverfunctie:

Doxazosine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2). Omdat er geen klinische ervaring is met patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, wordt het gebruik bij deze patiënten niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van doxazosine bij kinderen tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

De tabletten moeten in zijn geheel worden ingeslikt met voldoende vloeistof. De patiënt mag de tablet niet kauwen, delen of fijnmalen (zie rubriek 4.4).

Doxazosine Retard Mylan kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Omhulsels van deze tabletten kunnen in de ontlasting teruggevonden worden. Deze bevinding heeft echter geen klinische relevantie.

4.3 Contra-indicaties

Doxazosine Retard Mylan is gecontra-indiceerd:

- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere quinazolinen (bijvoorbeeld prazosine, terazosine).
- bij patiënten met een geschiedenis van orthostatische hypotensie.
- bij patiënten met een geschiedenis van oesofageale of gastro-intestinale obstructie of een afname in lumendiameter van het spijsverteringskanaal¹
- bij patiënten met benigne prostaathyperplasie die gelijktijdig een congestie van de bovenste urinewegen, een chronische urineweginfectie of nierstenen hebben.
- patiënten met hypotensie²

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Informatie die aan de patiënt moet worden gegeven

Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht dat Doxazosine Retard Mylan tabletten met verlengde afgifte in z'n geheel moeten worden ingenomen. Patiënten mogen niet op tabletten kauwen en deze niet kapot bijten of breken.

¹ Uitsluitend voor patiënten die tabletten met gereguleerde afgifte innemen.

² Uitsluitend voor de indicatie benigne prostaathyperplasie

Versie: september 2022

Een ongebruikelijk korte periode in het spijsverteringskanaal (bijvoorbeeld na chirurgisch ingrijpen) kan leiden tot onvolledige absorptie. De klinische significantie hiervan is onduidelijk, gezien de lange halfwaardetijd van doxazosine.

Start van de behandeling

Als gevolg van de alfablokkerende eigenschappen van doxazosine, kunnen patiënten posturale hypotensie ervaren die zich uit in duizeligheid en een zwak gevoel, of in uitzonderlijke gevallen bewusteloosheid (syncope), vooral aan het begin van de therapie. 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 moet worden gewaarschuwd om situaties met kans op verwondingen te vermijden, mocht duizeligheid of een slap gevoel optreden aan het begin van de doxazosinebehandeling.

Gebruik met PDE-5 remmers

Gelijktijdige toepassing van doxazosine met fosfodiësterase-5-remmers (bijvoorbeeld sildenafil, tadalafil en vardenafil) moet met voorzichtigheid worden gedaan aangezien beide geneesmiddelen vaatverwijdende effecten hebben en dit symptomatische hypotensie tot gevolg kan hebben bij patiënten. Om de kans op orthostatische hypotensie te verkleinen wordt aangeraden om de behandeling met fosfodiësterase-5-remmers uitsluitend te starten als de patiënt hemodynamisch stabiel is op alfablokkertherapie. Verder wordt er aangeraden om de behandeling met fosfodiësterase-5-remmers te starten met de laagst mogelijke dosering en een tussenpoos van 6 uur in acht te houden vanaf de inname van doxazosine. Er is geen onderzoek uitgevoerd met samenstellingen van doxazosine met verlengde afgifte.

Patiënten met acute hartproblemen

Zoals ook voor andere vaatverwijdende antihypertensiva geldt, moet doxazosine met de nodige voorzorg worden toegediend 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
- linker ventriculair hartfalen met een lage vuldruk

Gebruik voor patiënten met leverfunctiestoornis

Zoals ieder geneesmiddel dat helemaal wordt gemetaboliseerd door de lever, moet doxazosine met extra zorg worden toegediend aan patiënten met tekenen van een verminderde leverfunctie. Aangezien er geen klinische ervaring is met patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, wordt het gebruik voor deze patiënten afgeraden. Omdat er geen klinische ervaring is met patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, wordt het gebruik bij deze patiënten niet aanbevolen.

Gebruik voor patiënten die cataract chirurgie ondergaan

Tijdens cataract chirurgie is het "Intraoperative Floppy Iris Syndroom" (IFIS, een variant van het "small pupil syndroom") voorgekomen bij patiënten die behandeld werden of in het verleden behandeld zijn met tamsulosine. Er zijn ook geïsoleerde gevallen geconstateerd tijdens de behandeling met andere alfa-1-blokkers en een mogelijk klasse-effect kan dan ook niet worden uitgesloten. Aangezien IFIS tijdens een cataractoperatie kan leiden tot een toename van procedurele complicaties, dient bestaande of eerdere behandeling met alfa-1 blokkers bekend te zijn bij de oogarts voor aanvang van de chirurgie.

Priapisme

Naar aanleiding van postmarketingervaring met alfa₁-blokkers, waaronder doxazosine, zijn aanhoudende erecties en priapisme gemeld. 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.

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

Gelijktijdige toediening van PDE-5 remmers kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4). Er is geen onderzoek uitgevoerd met samenstellingen van doxazosine met verlengde afgifte.

Het grootste gedeelte (98%) van doxazosin in het plasma is gebonden aan eiwitten. In-vitrogegevens van menselijk plasma geven aan dat doxazosine geen effect heeft op 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).

Uit klinische ervaringen waarbij conventionele doxazosine is toegediend met thiazidediuretica, furosemide, bètablokkers, niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen, antibiotica, orale hypoglykemica, uricosurica, en antistollingsmiddelen zijn geen bijwerkingen naar voren gekomen. Gegevens uit formele onderzoeken naar wisselwerkingen met andere geneesmiddelen zijn er echter niet.

Doxazosine versterkt het bloeddrukverlagende effect van andere alfa-blokkers en andere antihypertensiva.

Tijdens een open-label, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde proef onder 22 gezonde mannelijke vrijwilligers, resulteerde de toediening van 1 dosering van 1 mg doxazosine gedurende de eerste dag van een vier dagen durende behandeling van orale cimetidine (2 maal daags 400 mg) in een toename van 10 procent van de gemiddelde AUC van doxazosine, en geen significantie wijzigingen in gemiddelde C_{max} en gemiddelde halfwaardetijd van doxazosine. De 10 procent toename in de gemiddelde AUC voor doxazosine met cimetidine bevindt zich binnen intersubjectvariatie (27%) van de gemiddelde AUC voor doxazosine met placebo.

Niet-steroïde antireumica of oestrogenen kunnen het antihypertensieve effect van doxazosine verminderen.

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van doxazosine verminderen; doxazosine kan bloeddruk reacties en vasculaire reacties op dopamine, efedrine, adrenaline, metaraminol, methoxamine en fenylefrine verminderen.

Doxazosine kan invloed hebben op de plasma renine activiteit en urinaire excretie van amandelzuur. Dit moet in ogenschouw genomen worden bij het analyseren van laboratorium data.

4.6 **Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Voor de indicatie hypertensie:

Zwangerschap

Aangezien er geen adequaat en goed georganiseerd onderzoek is verricht bij zwangere vrouwen, is nog niet aangetoond of zwangere vrouwen doxazosine veilig kunnen gebruiken. Daarom mag doxazosine alleen worden gebruikt tijdens zwangerschap als de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de nadelen. Alhoewel er geen teratogene effecten zijn aangetoond tijdens dierproeven, is er wel een verminderde kans van overleving van de foetus geconstateerd bij dieren bij extreem hoge doseringen.

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.

Voor de indicatie benigne prostaathypertrofie:

Deze sectie 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 of een motorvoertuig te besturen kan vooral als de behandeling wordt gestart ongunstig worden beïnvloed.

4.8 **Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn geconstateerd en gemeld tijdens behandeling met Doxazosine Retard Mylan met de volgende dosering: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van de luchtwegen, infectie van de urinewegen				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Leukopenie, trombocytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reactie op geneesmiddelen			
Voedings- en		Anorexia, jicht,			

stofwisselingsstoornissen		meer eetlust			
Psychische stoornissen		Angst, depressie, slapeloosheid		Agitatie, nervositeit	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid	Cerebrovasculair accident, hypesthesie, syncope, tremor		Posturale duizeligheid, paresthesie	
Oogaandoeningen				Verminderd zicht	Intraoperatieve floppy iris syndrome (zie rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Tinnitus			
Hartaandoeningen	Hartkloppingen, tachycardie	Angina pectoris, myocardiale infarcten		Bradycardie, hartritmestoornis	
Bloedvataandoeningen	Hypotensie, posturale hypotensie			Rode huid	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchitis, hoesten, dyspneu, rinitis	Epistaxis		Bronchospasmus	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, dyspepsie, droge mond, misselijkheid	Constipatie, diarree, winderigheid, braken, buikgriep	Gastro-intestinale obstructie		
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietesten		Cholestase, hepatitis, geelzucht	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Jeuk	Huiduitslag		Kaalheid, purpura, urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn, myalgie	Artralgie		Spierverkrampingen, zwakke spieren	
Nier- en urinewegaandoeningen	Cystitis, urine-incontinentie	Dysurie, hematurie, odyneriefrequentie		Odynurie-aandoening, nycturie, polyurie, meer urineproductie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Impotentie		Gynecomastie, priapisme	Retrograde ejaculatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, pijn op de borst, influenza-achtige symptomen, perifeer oedeem	Pijn, gezichtsoedeem		Vermoeidheid, malaise	
Onderzoeken		Gewichtstoename			

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Toxiciteit:

Versie: september 2022

Er is beperkte data over het effect van overdoseringen. Syncope kwam voor in een vastende volwassene die 16 mg doxazosine had genomen. Een 13-jarige ondervond milde intoxicatie nadat een maximum dosis van 40 mg doxazosine was genomen.

Symptomen:

Hoofdpijn, duizeligheid, bewustzijnsverlies, syncope, dyspneu, hypotensie, palpataties, tachycardie, aritmie. Misselijkheid, overgeven. Mogelijk hypoglykemie, hypokaliëmie.

Behandeling:

Legen van de maag en behandeling met koolstof indien nodig. Indien overdosering tot hypotensie leidt, dient de patiënt onmiddellijk in liggende positie geplaatst te worden met het hoofd naar beneden, en dient intraveneuze vloeistof en zo nodig een vasopressor (bijvoorbeeld noradrenaline of efedrine) te worden toegediend. Symptoombestrijding dient naar behoefte te worden ingesteld.

Dialyse is niet zinvol omdat doxazosine eiwitgebonden is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: alfa-adrenoceptor antagonisten.

ATC Code: C02CA04

De generieke naam van het werkzame bestanddeel in Doxazosine Retard Mylan is doxazosine, een quinazolinederivaat. Doxazosine heeft een vasodilaterend effect door selectieve en competitieve blokkade van postsynaptische alfa-1-receptoren.

Door middel van eenmaal daagse dosering wordt een klinisch significante reductie van de bloeddruk bereikt zowel gedurende de dag als op 24 uur na inname.

Gewenning is niet waargenomen tijdens langdurige behandeling met conventionele doxazosine-bevattende tabletten. Verhoging van de plasma-renine activiteit en tachycardie zijn zelden waargenomen tijdens langdurige behandeling.

Doxazosine heeft een gunstig effect op bloedlipiden, met een significante verhoging van de HDL/totaal cholesterol ratio (ca. 4 - 13% stijging ten opzichte van de uitgangswaarde). De klinische relevantie hiervan is nog niet bekend.

Doxazosine verbetert de insuline gevoeligheid bij patiënten bij wie de insuline gevoeligheid verminderd is. Er is aangetoond dat behandeling met conventionele doxazosine-bevattende tabletten resulteert in regressie van linker ventrikel hypertrofie. Studies naar morbiditeit en mortaliteit zijn nog niet afgerond.

Hypertensie:

Analyse van twee dosis-respons-studies (met in totaal 630 met doxazosine behandelde patiënten) heeft laten zien dat de bloeddruk van patiënten die met conventionele doxazosine-bevattende tabletten in doseringen van 1 mg, 2 mg of 4 mg even goed onder controle bleef als die van patiënten die tabletten met verlengde afgifte van 4 mg gebruikten.

Een interim analyse van de “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) laat zien dat patiënten met hypertensie en tenminste één andere klinische risicofactor voor coronaire hartaandoeningen die met doxazosine behandeld worden,

blootgesteld worden aan een verdubbeld risico op chronisch hartfalen ten opzichte van patiënten die met chloortalidon worden behandeld. Bovendien hebben zij een 25 % hoger risico op het ontwikkelen van klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen. Ten gevolge van deze bevindingen is de doxazosine arm van de ALLHAT studie gediscontinueerd. Er is geen verschil in mortaliteit waargenomen.

Deze resultaten zijn moeilijk te interpreteren om verschillende redenen, zoals verschillen in het effect op de systolische bloeddruk en het discontinueren van diuretica voor aanvang van de behandeling in de groep die met doxazosine werd behandeld. De definitieve analyse van de resultaten is nog niet afgerond.

Benigne prostaathyperplasie:

Er is aangetoond dat doxazosine een inhiberend effect heeft op contracties van de prostaat die door fenylefrine worden geïnduceerd. Er zijn grote aantallen alfa-1-adrenoreceptoren aangetroffen in het prostaat-steunweefsel, het proximale deel van de urethra, en de blaashals. Deze mediëren de spanning van de gladde spieren van de urethra in het gebied van de prostaat. Blokkade van de alfa-1-adrenoreceptoren door middel van doxazosine vermindert de tonus van de gladde spieren van de urethra in het gebied van de prostaat waardoor de doorstroming van urine wordt bevorderd. Dit is de farmacologische rationale voor de klinische toepassing van doxazosine bij de behandeling van benigne prostaat-hyperplasie.

Studies naar werkzaamheid en veiligheid (met een totaal aantal van 1.317 patiënten die met doxazosine werden behandeld) zijn alleen uitgevoerd met patiënten met een uitgangswaarde \geq 12 op de International Prostate Symptom Score en met een maximale urine flow van $<$ 15 ml/sec. De resultaten van deze studies laten zien dat patiënten die gestabiliseerd zijn met conventionele doxazosine-bevattende tabletten in doseringen van 1 mg, 2 mg of 4 mg even goed gestabiliseerd kunnen worden door toepassing van tabletten met verlengde afgifte van 4 mg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van de therapeutische doses wordt doxazosine uit doxazosine tabletten met verlengde afgifte goed geabsorbeerd waarbij geleidelijk bloed piek waarden worden bereikt na 6 tot 8 uur na inname. Piek plasma waarden zijn ongeveer eenderde van de waarden bereikt na inname van conventionele doxazosine bevattende tabletten. Echter de dalwaarden na 24 uur zijn wel vergelijkbaar voor beide formuleringen.

De farmacokinetische eigenschappen van doxazosine in tabletten met verlengde afgifte leidt tot een kleine wijziging van de plasma waarden.

De piek/dal ratio van doxazosine tabletten met verlengde afgifte is minder dan de helft dan die van conventionele doxazosine-bevattende tabletten.

Bij steady-state is de relatieve biologische beschikbaarheid van doxazosine uit tabletten met verlengde afgifte vergeleken met conventionele doxazosine bevattende tabletten 54% bij de 4 mg dosis en 59% bij de 8 mg dosis.

Gelijktijdige inname met voedsel resulteert in een enigszins hogere mate van absorptie; de AUC is 14 % hoger en de C_{max} is 23 % hoger ten opzichte van inname zonder voedsel. Gelijktijdige inname met voedsel heeft geen effect op de C_{min} .

Distributie

Ongeveer 98% van doxazosine is aan eiwit gebonden in het plasma. Het distributie-volume is

Biotransformatie

Doxazosine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door O-demethylering en hydroxylering. Doxazosine wordt in belangrijke mate gemetaboliseerd in de lever waarbij < 5% onveranderd wordt uitgescheiden.

Eliminatie

De doxazosine klaring bedraagt 1,3 ml/min/kg. De plasma eliminatie is bifasisch met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van 22 uur; op grond hiervan kan eenmaal daags worden gedoseerd. 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

Farmacokinetisch onderzoek met doxazosine tabletten met verlengde afgifte in oudere patiënten liet geen significante verschillen zien met jongere patiënten.

Verminderde nierfunctie

Farmacokinetisch onderzoek met conventionele doxazosine-bevattende tabletten in patiënten met een verminderde nierfunctie lieten geen significante veranderingen zien vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Er zijn slechts beperkt gegevens over patiënten met een verminderde leverfunctie en over de effecten van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het levermetabolisme kunnen beïnvloeden (bijv. cimetidine). In een klinische studie in 12 personen met een matige leverfunctiestoornis resulteerde een enkelvoudige dosis doxazosine in een verhoging van de AUC met 43% en een verlaging van de orale klaring met ongeveer 30%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De niet-klinische gegevens laten zien dat er op basis van studies naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, reproductietoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit geen speciaal gevaar bestaat voor de mens.

Studies in lacterende ratten die een enkele orale dosis van 1 mg/kg [2-¹⁴C]-doxazosine kregen laten zien dat doxazosine accumuleert in de moedermelk van ratten met een maximum concentratie van ongeveer 20 keer de maternale plasma concentratie.

Zie rubriek 4.6 voor meer informatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Macrogol
Microkristallijne cellulose
Povidon
All-rac-alfa-tocopherol
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Natriumstearylfumaraat
Butyl-hydroxytolueen (E 321).

Tabletcoating:
Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)
Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide
Macrogol
Titaniumdioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 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/aluminium blisterverpakking.

10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10x14) tabletten met verlengde afgifte.

Kalenderverpakkingen van 28 en 98 tabletten met verlengde afgifte.

EAV-verpakking van 50x1 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle verpakkingsgroottes worden op de markt 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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 33210, Doxazosine Retard Mylan 4 mg, tabletten met verlengde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juli 2006

Datum van laatste verlenging: 30 september 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 28 december 2022