

BIJLAGE I

LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N) VAN HET(DE) GENEESMIDDEL(EN), TOEDIENINGSWEG(EN), AANVRAGER(S), HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN

N.B: deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter waren als bijlage gevoegd bij de beschikking van de Commissie inzake deze verwijzing uit hoofde van artikel 29 voor doxazosinemesilaat bevattende geneesmiddelen. Op dat moment was de tekst geldig.

Na de beschikking van de Commissie zullen de bevoegde instanties in de lidstaten de productinformatie voorzover noodzakelijk aanpassen. Het is echter mogelijk dat deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter niet een weergave zijn van de huidige tekst.

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Denemarken	Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Herts,EN6 1TL. Verenigd Koninkrijk Tel: 00 44 1707 853000 Fax: 00 44 1707 650734		Doxagamma	4mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Herts,EN6 1TL. Verenigd Koninkrijk Tel: 00 44 1707 853000 Fax: 00 44 1707 650734	Doxzogen XL 4mg Tablets	4mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en aanverwante namen (zie bijlage I)

Het CHMP was van mening dat de bioequivalentie voldoende vastgesteld was, nadat in twee verschillende bioequivalentiestudies (studie 463/04 en 1995/04-05) één dosis en in een andere studie (5208/02-3) meerdere doses werden toegediend, overeenkomstig de richtsnoeren van het CHMP. De waargenomen verschillen in $T_{\max}$ zijn niet groot en de $C_{\max}$ van de testtablet is niet hoger dan die van de innovatortablet. Het is onwaarschijnlijk dat deze verschillen zullen leiden tot klinisch relevante ongunstige gebeurtenissen. In alle studies heeft het geteste middel bij toediening van één dosis consistente resultaten laten zien en er is voldoende waarborg geboden dat de overgelegde steady-state resultaten representatief zijn voor andere partijen. De voedselinteractiestudie is niet overeenkomstig de CHMP-richtsnoeren uitgevoerd. Uit de resultaten van deze studie bleek echter dat er geen klinisch significante verschillen bestonden tussen de twee geneesmiddelen bij toediening in combinatie met voedsel. Sinds 2002 zijn meer dan 44 000 000 generieke tabletten van deze formulering in de handel gebracht en zijn duizenden mensen van het oorspronkelijke middel overgestapt op het genericum. Tot nog toe is er geen melding gemaakt van ongunstige gebeurtenissen die verband zouden kunnen houden met een snellere afgifte van doxazosine. De firma zegde bovendien toe het middel aan post-marketingtoezicht te onderwerpen.

Concluderend kan worden gesteld dat voldoende is aangetoond dat beide middelen in wezen gelijkwaardig zijn. Eventuele andere onzekerheid over de wezenlijke gelijkwaardigheid wordt weggenomen door de toezegging van de aanvrager om toezicht op het middel te blijven houden in de periode nadat het in de handel is gebracht. Het CHMP is van oordeel dat het middel wat werkzaamheid en veiligheid betreft niet significant verschilt van het oorspronkelijk ontwikkelde middel.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- De verwijzing tot doel had vast te stellen of Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte gezien het afgifteprofiel significant verschillen van het oorspronkelijk ontwikkelde middel, in termen van een risico van hogere incidentie van ongunstige gebeurtenissen als duizeligheid en hypotensie, en of er significante verschillen waren tussen de resultaten van testpartijen in de ééndosisfase van studies 5208 en 1995 alsook of de aanvrager is afgeweken van de CHMP-richtsnoeren inzake de opzet van bioequivalentiestudies, met name in verband met het effect van voedsel, met als eventueel gevolg dat de gevoeligheid voor opsporing van verschillen tussen de middelen niet adequaat was;
- Het onwaarschijnlijk is dat de potentiële verschillen waargenomen tussen het referentiemiddel en de generieke versies de informatie in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) beïnvloeden;
- De door de aanvrager voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn beoordeeld op grond van de overgelegde documentatie, de wetenschappelijke discussie binnen het Comité en de nieuwe formulering zoals voorgesteld in de bijgewerkte richtsnoer inzake de samenvatting van de productkenmerken van oktober 2005 en de meest recente QRD-template,

adviseert het CHMP de vergunning(en) voor het in de handel brengen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen [zie bijlage I]

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet met verlengde afgifte bevat 4 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 opdruk 'DL'

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Essentiële hypertensie
- Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten in zijn geheel met voldoende vloeistof worden doorgeslikt. Op de tabletten met verlengde afgifte mag niet worden gekauwd, ze mogen niet worden gebroken of fijngestampt.

De maximale aanbevolen dosis is eenmaal daags 8 mg doxazosine per dag.

Essentiële hypertensie:

Volwassenen: gewoonlijk eenmaal daags 4 mg doxazosine. Indien nodig mag de dosis worden verhoogd tot eenmaal daags 8 mg doxazosine.

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen kunnen als enige middel worden gebruikt of in combinatie met een ander geneesmiddel, zoals een thiazidediureticum, een bèta-adrenoceptorblokker, een calciumantagonist of een ACE-remmer.

Symptomatische behandeling van prostaathyperplasie:

Volwassenen: gewoonlijk eenmaal daags 4 mg doxazosine. Indien nodig mag de dosis worden verhoogd tot eenmaal daags 8 mg doxazosine.

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen kunnen worden gebruikt bij patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) die hypertensief of normotensief zijn, omdat de bloeddrukveranderingen bij normotensieve patiënten klinisch niet significant zijn. Bij hypertensieve patiënten worden beide aandoeningen tegelijkertijd behandeld.

Ouderen: dezelfde dosering als bij volwassenen.

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis: aan patiënten bij wie aanwijzingen bestaan voor een leverfunctiestoornis mag doxazosine alleen met de benodigde voorzichtigheid worden gegeven. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis ontbreekt klinische ervaring en daarom wordt het gebruik van doxazosine niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten: het gebruik van Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen wordt bij patiënten jonger dan 18 jaar niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, andere quinazolinen (bv. prazosine, terazosine), of voor een van de hulpstoffen
- Benigne hyperplasie en gelijktijdige congestie van de bovenste urinewegen, chronische urineweginfecties of blaasstenen
- Overloopblaas, anurie of progressieve nierinsufficiëntie
- Een oesofageale of gastro-intestinale obstructie of een kleinere lumendiameter van het maagdarmkanaal in de voorgeschiedenis.
- Lactatie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met een acute hartziekte:

Bij patiënten met de volgende acute hartziekten mag Doxazosine uitsluitend met de nodige voorzichtigheid worden toegediend: longoedeem als gevolg van aorta- of mitralisstenose, hartinsufficiëntie met een groot minuutvolume, rechter hartfalen als gevolg van een longembolie of pericardeffusie en linker ventriculaire hartinsufficiëntie met een lage vuldruk.

Bij hypertensieve patiënten bij wie een of meer extra risico's op een hartvaatziekte aanwezig zijn, mag doxazosine niet worden gebruikt als enige middel voor de eerstelijns behandeling van hypertensie vanwege een mogelijk verhoogd risico op de ontwikkeling van hartfalen.

Bij aanvang van de therapie of een verhoging van de dosis moet de patiënt worden gecontroleerd om de kans op posturale effecten, zoals hypotensie en syncope, te minimaliseren. Bij patiënten zonder hypertensie die voor benigne prostaathyperplasie worden behandeld zijn de gemiddelde bloeddrukveranderingen klein, maar bij 10-20% van de patiënten treden hypotensie, duizeligheid en vermoeidheid op en bij minder dan 5% van de patiënten treden oedeem en dyspnoe op. Bij hypotensieve patiënten of bij patiënten met bekende orthostatische dysregulatie die doxazosine gebruiken voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie (BPH) moet voorzichtigheid worden betracht. Deze moeten worden ingelicht over het mogelijke risico van letsel en er moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om de orthostatische symptomen te minimaliseren.

Patiënten met een leverfunctiestoornis:

Doxazosine moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met tekenen van lichte tot matige leverstoornis (zie rubriek 5.2). Omdat er geen klinische ervaring is opgedaan bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie wordt gebruik van doxazosine door deze patiënten niet aanbevolen. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer doxazosine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het levermetabolisme kunnen beïnvloeden (zoals cimetidine).

Bij patiënten met diabetische autonome neuropathie moet het gebruik van doxazosine met de benodigde voorzichtigheid worden omgeven.

Doxazosine kan de plasmarenineactiviteit en de uitscheiding in urine van vanillylmandelzuur beïnvloeden. Dit moet bij het interpreteren van de laboratoriumgegevens in overweging worden genomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Doxazosine bindt in hoge mate aan plasma-eiwitten (98%). *In vitro*-gegevens in humaan plasma duiden erop dat doxazosine geen effect heeft op de eiwitbinding van digoxine, warfarine, fenytoïne of indomethacine. Doxazosine is in combinatie met thiazidediuretica, furosemide, bètablokkers, antibiotica, orale hypoglykemische middelen, uricosurica of anticoagulantia toegediend zonder dat ongunstige interacties tussen geneesmiddelen optraden. Doxazosine versterkt het bloeddrukverlagende effect van andere antihypertensiva. Niet-steroidale antireumatica of oestrogenen kunnen de antihypertensieve werking van doxazosine verminderen.

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve werking van doxazosine verminderen; doxazosine kan de bloeddruk verlagen en de vaatreacties op dopamine, efedrine, epinefrine, metaraminol, methoxamine en fenylefrine verminderen.

Er is geen onderzoek verricht naar interacties met geneesmiddelen die het metabolisme van de lever beïnvloeden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van doxazosine bij zwangere vrouwen. Bij dierexperimenteel onderzoek bleek bij hoge doses een lagere foetale overleving (zie rubriek 5.3). Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen mogen tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij hier een duidelijke noodzaak voor bestaat.

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen is tijdens het geven van borstvoeding gecontraïndiceerd omdat het geneesmiddel zich in de melk van zogende ratten ophoopt (zie rubriek 5.3) en er geen informatie beschikbaar is over de excretie van het geneesmiddel in humane moedermelk. Als behandeling met Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen niet kan worden vermeden, moet het geven van borstvoeding worden gestaakt.

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

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, met name aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Het optreden van bijwerkingen is grotendeels het gevolg van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel. De meerderheid van de bijwerkingen was van voorbijgaande aard.

Het bijwerkingenprofiel in klinisch onderzoek bij patiënten met benigne prostaathyperplasie kwam overeen met dat wat werd gezien bij hypertensie.

De bijwerkingen waarvan het ten minste mogelijk wordt geacht dat zij samenhangen met de behandeling, worden hieronder op lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie vermeld. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer zelden: daling van het aantal erytrocyten, leukocyten en trombocyten

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: dorst, hypokaliëmie, jicht

Zelden: hypoglykemie

Zeer zelden: verhoogde ureumwaarde in serum.

Psychische stoornissen:

Vaak: apathie

Soms: nachtmerries, amnesie, emotionele instabiliteit

Zelden: depressie, agitatie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: spierkrampen, vermoeidheid, malaise, hoofdpijn, slaperigheid

Soms: tremor, spierstijfheid

Zelden: paresthesie

Oogaandoeningen:

Vaak: accommodatiestoornissen

Soms: traanvochtproductie, fotofobie

Zelden: wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: tinnitus

Hartaandoeningen:

Vaak: palpitaties, pijn op de borst

Soms: aritmie, angina pectoris, bradycardie, tachycardie, myocardinfarct

Bloedvataandoeningen:

Vaak: draaierigheid, duizeligheid, oedeem, orthostatische dysregulatie

Soms: posturale hypotensie, perifere ischemie, syncope

Zelden: cerebrovasculaire stoornissen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: dyspneu, rinitis

Soms: epistaxis, bronchospasmen, hoesten, faryngitis

Zelden: larynxoedeem

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: obstipatie, dyspepsie

Soms: anorexie, grotere eetlust, smaakstoornissen

Zelden: buikpijn, diarree, overgeven

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: icterus, verhoogde leverwaarden

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: alopecia, oedeem in het gezicht/gegeneraliseerd oedeem

Zelden: uitslag, pruritus, purpura

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierpijn, artralgie, spierzwakte

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: frequente mictiedrang, toegenomen mictie, vertraagde ejaculatie

Soms: incontinentie, mictiestoornissen, dysurie

Zelden: impotentie, priapisme

Zeer zelden: verhoogde creatiniewaarde in serum.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie

Soms: blozen, koorts/koude rillingen, bleekheid

Zelden: lage lichaamstemperatuur bij ouderen

Speciale waarschuwing:

Posturale hypotensie en in zeldzame gevallen syncope kunnen optreden bij aanvang van de therapie, met name bij zeer hoge doses, maar ook als de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat.

4.9 Overdosering

Symptomen:

Hoofdpijn, duizeligheid, bewusteloosheid, syncope, dyspneu, hypotensie, palpiteren, tachycardie, aritmie. Misselijkheid, overgeven. Mogelijke hypoglykemie, hypokaliëmie

Behandeling:

Symptomatische behandeling. Zorgvuldige bewaking van de bloeddruk. Omdat doxazosine in hoge mate bindt aan plasma-eiwitten is dialyse niet geïndiceerd.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Hypertensie:

Toediening van Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen bij hypertensieve patiënten veroorzaakt een klinisch significante daling van de bloeddruk als gevolg van een daling van de systemische vasculaire weerstand. Van dit effect wordt aangenomen dat het gevolg is van een selectieve blokkade van de alfa-1-adrenoceptoren die zich in de vasculatuur bevinden. 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. De meerderheid van de patiënten wordt gereguleerd op de aanvangsdosis van 4 mg Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen. Bij patiënten met hypertensie was de daling van de bloeddruk tijdens behandeling met Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen in zittende en in staande positie hetzelfde.

Patiënten die voor hypertensie werden behandeld met doxazosine-tabletten met onmiddellijke afgifte kunnen worden overgezet op behandeling met Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen en zonodig kan de dosis omhoog worden getitreerd, waarbij de werking en verdraagbaarheid worden gehandhaafd.

Tijdens langdurige behandeling met doxazosine 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) en een significante daling van de totale glyceriden en het totale cholesterol. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog niet bekend.

Van behandeling met doxazosine is aangetoond dat het resulteert in regressie van linker-ventrikelf hypertrofie, remming van de trombocytenaggregatie en een verhoogde capaciteit van de weefselplasminogeenactivator. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog onzeker.

Daarnaast verhoogt doxazosine de insulinegevoeligheid bij patiënten met een gestoorde gevoeligheid voor insuline, maar ook voor wat deze bevinding betreft is de klinische relevantie nog onzeker.

Van doxazosine is aangetoond dat het vrij is van metabole bijwerkingen en geschikt is voor behandeling van patiënten met gelijktijdig bestaande astma, diabetes, linker ventriculaire disfunctie of jicht.

Prostaathyperplasie:

Toediening van Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen aan patiënten met prostaathyperplasie resulteert in een significante verbetering van de urodynamica en symptomen als gevolg van een selectieve blokkade van alfa-adrenoceptoren die zich in het stromaweefsel van de prostaat, het kapsel en de blaashals bevinden.

De meeste patiënten met prostaathyperplasie worden met de aanvangsdosis gereguleerd.

Van doxazosine is aangetoond dat het een effectieve blokker is van alfa-adrenoceptoren subtype 1A waaruit meer dan 70% van de adrenerge subtypen in de prostaatklier bestaan.

In het gehele aanbevolen doseringsbereik heeft Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen slechts een klein tot geen effect op de bloeddruk bij normotensieve patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening van therapeutisch doses, wordt de doxazosine in Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen goed geabsorbeerd waarbij 6 tot 8 uur na de toediening geleidelijk aan piekplasmawaarden worden bereikt. De piekplasmawaarden zijn ongeveer eenderde van die van dezelfde dosis van doxazosinetabletten met onmiddellijke afgifte. De dalwaarden na 24 uur waren echter hetzelfde. De farmacokinetische eigenschappen van doxazosine in Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen leidden tot een kleine variatie in de plasmawaarden. De piek/dalratio van doxazosine in Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen is minder dan de helft van die van doxazosine-tabletten met onmiddellijke afgifte.

Bij steady-state was de relatieve biologische beschikbaarheid van doxazosine van Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen 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.

Distributie:

Ongeveer 98% van doxazosine bindt aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie:

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

Eliminatie:

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

Ouderen:

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

Nierfunctiestoornis:

Ook uit farmacokinetisch onderzoek naar doxazosine is in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie bij patiënten met een nierfunctiestoornis geen significante verandering aangetoond.

Leverfunctiestoornis:

Er zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over patiënten met een leverfunctiestoornis en de effecten van geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de leverstofwisseling beïnvloeden (zoals cimetidine). In een klinisch onderzoek met 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 40%. Doxazosine-therapie bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend (zie rubriek 4.4).

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 en carcinogeen potentieel. Onderzoek bij zwangere konijnen en ratten met dagelijkse doses die resulteerden in plasmaconcentraties van respectievelijk 4 en 10 maal de blootstelling bij de mens (C_{max} en AUC) onthulden geen aanwijzingen voor beschadiging van de foetus. Een doseringsregime van 82 mg/kg/dag (8 maal de humane blootstelling) werd in verband gebracht met een lager foetaal overlevingspercentage.

Onderzoek bij lacterende ratten waaraan een enkele orale dosis radioactief doxazosine werd toegediend liet een accumulatie in de moedermelk zien waarbij de maximale concentratie ongeveer 20 maal hoger was dan de plasmaconcentratie bij de moeder. Ontdekt werd dat na orale toediening van radioactief gemerkt doxazosine aan zwangere ratten de radioactiviteit de placenta passeerde.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Macrogol
Cellulose, microkristallijne
Povidon K 29-32
Butylhydroxytolueen (E321)
 α -tocoferol
Silica, colloïdaal watervrij
Natriumstearylumaraat

Tabletomhulling:

Methacrylzuur - ethylacrylaatcopolymeer (1:1) Dispersie 30 procent
Silica, colloïdaal watervrij
Macrogol 1300-1600
Titaniumdioxide (E171)

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

Blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminium

Verpakkingseenheden: verpakkingen met 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10 x 14) tabletten

Kalenderverpakkingen met 28 en 98 tabletten

Doseringseenheid 50 x 1

Tabletpotje van HDPE

Verpakkingseenheden: 100, 250 tabletten

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

[Nationaal te implementeren]

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen [zie bijlage I]
doxazosine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elk tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg doxazosine (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat butylhydroxytolueen (E321)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 tabletten met verlengde afgifte
20 tabletten met verlengde afgifte
28 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
50 tabletten met verlengde afgifte
56 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte
98 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte
140 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

De tabletten moeten in zijn geheel worden doorgeslikt. Op de tabletten mag niet worden gekauwd, ze mogen niet worden gebroken of fijngestampt.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen [zie bijlage I]
doxazosine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TABLETPOTJE VAN HDPE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen [zie bijlage I]
doxazosine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elk tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg doxazosine (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat butylhydroxytolueen (E321)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 tabletten met verlengde afgifte
250 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

De tabletten moeten in zijn geheel worden doorgeslikt. Op de tabletten mag niet worden gekauwd, ze mogen niet worden gebroken of fijngestampt.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen [zie bijlage I] (Doxazosine)

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat zijn Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen en waarvoor worden deze gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen inneemt
3. Hoe worden Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen
6. Aanvullende informatie

1 WAT ZIJN DOXAGAMMA 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN GEASSOCIEERDE NAMEN EN WAARVOOR WORDEN DEZE GEBRUIKT

Uw geneesmiddel wordt geleverd in een tablet met 'verlengde afgifte'. Het bevat doxazosine, dat tot een groep geneesmiddelen behoort die alfablokkers worden genoemd. Met Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen kan een hoge bloeddruk (hypertensie) worden behandeld doordat het geneesmiddel de bloedvaten in het lichaam ontspant en zo de bloeddruk verlaagt. Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen kunnen ook worden gegeven aan mannen die lijden aan een vergrote prostaatklier, omdat het geneesmiddel de spieren kan ontspannen waardoor urineren gemakkelijker wordt.

2 WAT U MOET WETEN VOORDAT U DOXAGAMMA 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN GEASSOCIEERDE NAMEN INNEEMT

Neem Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen niet in

- als u een geneesmiddel hebt gebruikt dat doxazosine of een vergelijkbaar geneesmiddel bevatte, bv. Prazosine, en u hierdoor een allergische reactie doormaakte
- als u allergisch bent voor één van de bestanddelen van het tablet
- als u een darmblokkade hebt of hebt gehad
- als u nierproblemen hebt zoals blaasstenen of problemen met urineren, of als u vaak een urineweginfectie hebt.

Wees extra voorzichtig met Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen

- als u een hartziekte of een hartaandoening hebt
- als u leverproblemen hebt
- als u diabetes hebt
- als u een bloedtest moet ondergaan omdat Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen sommige testuitslagen kunnen beïnvloeden.

Vertel het aan uw arts als een van deze voorwaarden op u van toepassing is.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts als u al een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- andere geneesmiddelen voor het verlagen van uw bloeddruk
- pijnstillers die steroïdale anti-inflammatoire preparaten (NSAID's) worden genoemd, zoals ibuprofen
- een geneesmiddel dat oestrogeen bevat
- een geneesmiddel dat dopamine, metaraminol, methoxamine, adrenaline (epinefrine) bevat
- middelen tegen hoest en verkoudheid omdat ze efedrine, fenylefrine kunnen bevatten.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Inname van Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen met voedsel en drank

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen mogen zowel bij als na de maaltijd worden ingenomen

Zwangerschap en borstvoeding

Neem geen Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen in als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Praat hier eerst met uw arts over.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet of gebruik geen machines als u zich minder alert voelt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. De kans hierop is groter bij het begin van de behandeling of nadat uw arts uw dosis heeft verhoogd.

3 HOE WORDEN DOXAGAMMA 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN GEASSOCIEERDE NAMEN INGENOMEN

Uw arts heeft besloten welke dosis voor u het beste is. Volg de instructie van uw arts op en verander niet zelf de dosis. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

- Slik de tabletten in zijn geheel door met een vol glas water.
- U kunt de tabletten met of zonder voedsel innemen
- Kauw niet op de tabletten, breek ze niet door en maak ze niet fijn.

Volwassenen inclusief ouderen

De gebruikelijke aanvangsdosis is eenmaal daags één Doxagamma 4 mg tablet met verlengde afgifte en geassocieerde namen. Indien nodig kan uw arts deze dosis verhogen naar het maximum van eens per dag twee tabletten.

Voor de behandeling van een hoge bloeddruk (hypertensie) kan uw arts u een ander geneesmiddel voorschrijven dat u samen met Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen moet innemen.

Het is niet waarschijnlijk dat het gebruik van Doxagamma-tabletten van 4 mg met verlengde afgifte en geassocieerde namen uw bloeddruk beïnvloedt, tenzij u aan een te hoge bloeddruk lijdt.

Uw tabletten met 'gewijzigde afgifte' zijn specifiek zo ontworpen dat het geneesmiddel langzaam uit de omhulling van het tablet vrijkomt. De omhulling wordt niet afgebroken, maar passeert het lichaam. Het lege tablet wordt in uw ontlasting uitgescheiden. Maak u niet ongerust als u af en toe het omhulsel van het tablet in uw ontlasting ziet.

Wat u moet doen als u meer van Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen heeft ingenomen dan u zou mogen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of met de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Neem eventuele resterende tabletten en de verpakking met u mee.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen in te nemen

Neem deze meteen in zodra u eraan denkt. Wanneer het echter al bijna tijd is voor de volgende dosis, neem dan geen dubbele dosis in, maar ga gewoon op dezelfde wijze verder.

Als u stopt met innemen van Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen

Stop niet plotseling met het gebruik van dit geneesmiddel omdat dit ernstige veranderingen in uw bloeddruk kan veroorzaken.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4 MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kunnen Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Vaak voorkomende bijwerkingen, die worden gezien bij meer dan 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten zijn onder meer duizeligheid, draaierigheid, zich ongebruikelijk moe voelen of een algeheel gevoel van ziek zijn ervaren, zwelling van de enkels, hartkloppingen, hoofdpijn, pijn op de borst, slaperigheid, spierkrampen, obstipatie, indigestie, kortademigheid, loopneus, vertraagde ejaculatie, frequente aandrang tot urineren en wazig zien.

Soms voorkomende bijwerkingen, die worden gezien bij meer dan 1 op de 1.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 100 patiënten, zijn onder meer een zwelling van het gezicht en het lichaam, zich zwak voelen, koude vingers en tenen, duizeligheid bij het staan, een snelle of onregelmatige hartslag, een langzame hartslag, angina, ernstige pijn op de borst, problemen met ademen, tremor, stijve, zwakke of pijnlijke spieren, pijn aan of zwelling van de gewrichten, gebrek aan eetlust, haaruitval, bloedneuzen, hoesten, pijnlijke gezwollen keel, lage kaliumwaarden in bloed, zich dorstig voelen, jicht, nachtmerries, geheugenverlies, stemmingswisselingen, verlies van de blaascontrole of minder frequente aandrang tot urineren, oorsuizen en veranderingen in smaak.

Zelden voorkomende bijwerkingen, die worden gezien bij meer dan 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten, zijn onder meer depressie, zich rusteloos voelen, tintelingen, allergische uitslag, jeukende rode verkleuring van de huid, maagpijn, diarree, zich ziek voelen, een hese stem, flauwvallen, bewustzijnsverlies, geelzucht, leververanderingen, een lage bloedsuikerspiegel, impotentie, aanhoudende erectie.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen die worden gezien bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten zijn onder meer veranderingen in het bloed en een stijging van de bloed- en creatinnewaarden.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5 HOE BEWAART U DOXAGAMMA 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN GEASSOCIEERDE NAMEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisterverpakking en op de doos.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6 AANVULLENDE INFORMATIE

Wat Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen bevat

- Het werkzame bestanddeel is 4 mg doxazosine in de vorm van doxazosinemesilaat.
- De andere bestanddelen zijn macrogol, microkristallijne cellulose, povidon, butylhydroxytolueen (E321), alfa-tocoferol, watervrije colloïdale kiezelarde, natriumstearylumaraat, methacrylzuurcopolymeer en titaniumdioxide (E171).

Hoe zien Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Doxagamma 4 mg tabletten met verlengde afgifte en geassocieerde namen zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met de opdruk 'DL'.

Deze zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminium met 28 tabletten [10, 20, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10 x 14) tabletten en in potjes van HDPE met 100, 250 tabletten].

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in [nationaal te implementeren].