

## **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.

| <b><u>Lidstaat</u></b> | <b><u>Houder van de vergunning<br/>voor het in de handel<br/>brengen</u></b> | <b><u>Aanvrager</u></b>                                                                                                          | <b><u>Fantasiennaam</u></b>                                        | <b><u>Sterkte</u></b> | <b><u>Farmaceutische<br/>vorm</u></b> | <b><u>Toedieningsweg</u></b> |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Estland                |                                                                              | STADA Arzneimittel AG<br>Stadastr. 2-18,<br>61118 Bad Vilbel<br>Duitsland<br>Tel: 0049 6101 603301<br>Fax: 0049 6101 603151      | Doxalfa 4 mg toimeainet<br>prolongeeritult vabastavad<br>tabletīd  | 4 mg                  | Tablet met<br>verlengde afgifte       | Oraal gebruik                |
| Letland                |                                                                              | STADA Arzneimittel AG<br>Stadastr. 2-18,<br>61118 Bad Vilbel<br>Duitsland<br>Tel: 0049 6101 603301<br>Fax: 0049 6101 603151      | Doxalfa 4 mg ilgstošās<br>darbības tabletes                        | 4 mg                  | Tablet met<br>verlengde afgifte       | Oraal gebruik                |
| Litouwen               |                                                                              | STADA Arzneimittel AG<br>Stadastr. 2-18,<br>61118 Bad Vilbel<br>Duitsland<br>Tel: 0049 6101 603301<br>Fax: 0049 6101 603151      | Doxalfa 4 mg pailginto<br>atpalaidavimo tabletės                   | 4 mg                  | Tablet met<br>verlengde afgifte       | Oraal gebruik                |
| Nederland              |                                                                              | Certrafarm Services<br>B.V. Nieuwe Donk 9, 4879<br>AC<br>Etten-Leur<br>Nederland<br>Tel: 0031 765 081000<br>Fax: 0031 765 035614 | Doxazosine retard CF<br>4mg, tabletten met<br>gereguleerde afgifte | 4 mg                  | Tablet met<br>verlengde afgifte       | Oraal gebruik                |

|                        |                                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                                                                                |      |                                 |               |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------|---------------|
| Spanje                 |                                                                                                                             | Laboratorio STADA,<br>S.L. Frederic Mompou, 5<br>08960 Sant Just Desvern<br>Barcelona<br>Spanje<br>Tel: 0034 93 4738889<br>Fax: 0034 93 4737495 | DOXAZOSINA NEO<br>STADA 4 mg<br>comprimidos de<br>liberación prolongada<br>EEG | 4 mg | Tablet met<br>verlengde afgifte | Oraal gebruik |
| Zweden                 | STADA Arzneimittel AG<br>Stadastr. 2-18,<br>61118 Bad Vilbel<br>Duitsland<br>Tel: 0049 6101 603301<br>Fax: 0049 6101 603151 |                                                                                                                                                 | Doxastad 4mg<br>depottablett                                                   | 4 mg | Tablet met<br>verlengde afgifte | Oraal gebruik |
| Verenigd<br>Koninkrijk |                                                                                                                             | Genus Pharmaceuticals<br>Benham Valence, Speen,<br>Newbury, Berkshire RG20<br>8LU<br>Tel: 01635 568400<br>Fax: 01635 568401                     | Doxadura XL 4 mg                                                               | 4 mg | Tablet met<br>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 Doxastad 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 Doxastad 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 de 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 Doxastad 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**

Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende 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 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**

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.

Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

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 Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen 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.

Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen 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 zijn. Gezien het risico van posturale bijwerkingen moet de patiënt in de aanvangsfase van de behandeling nauwkeurig worden gecontroleerd.

*Ouderen:*

Dezelfde doseringsaanbevelingen als bij volwassenen.

*Patiënten met een 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.

*Patiënten met een 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).

*Kinderen:*

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik bij kinderen en adolescenten aan te bevelen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, andere quinazolinen (bv. prazosine, terazosine), of voor één van de hulpstoffen.
- Een oesofageale of gastro-intestinale obstructie in de voorgeschiedenis of als ervan wordt uitgegaan dat er een verhoogd risico voor een dergelijke obstructie aanwezig is.
- Benigne prostaathyperplasie en gelijktijdige urinewegobstructie, chronische urineweginfecties of blaasstenen
- Overloopblaas, anurie of progressieve nierinsufficiëntie

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Een abnormaal korte transporttijd door het maagdarmkanaal kan tot een onvolledige absorptie leiden.

Net als bij andere antihypertensiva, inclusief alfa-blokkers, moet de patiënt bij aanvang van de behandeling worden gecontroleerd om het potentiële risico van posturale bijwerkingen te minimaliseren.

Gelijktijdige toediening van sildenafil of andere PDE-5-remmers aan patiënten die alfablokkertherapie krijgen kan bij enkele patiënten mogelijk tot symptomatische hypotensie leiden (zie rubriek 4.5).

*Patiënten met een acute hartziekte:*

Net als bij andere vaatverwijdende antihypertensiva is overeenkomstig de medische praktijkvoering voorzichtigheid geboden bij patiënten met de volgende acute hartziekten:

- longoedeem als gevolg van aorta- of mitralisstenose
- hartinsufficiëntie met een groot minuutvolume
- linker of rechter hartfalen als gevolg van een longembolie, pericardeffusie, groot minuutvolume of lage vuldruk

*Patiënten met een leverfunctiestoornis:*

Net als andere geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd moet ook doxazosine met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten bij wie aanwijzingen zijn voor een lichte tot

matige leverstoornis (zie rubriek 5.2). Omdat er geen klinische ervaring is opgedaan bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie wordt gebruik door deze patiënten niet aanbevolen.

#### *Gebruik tijdens lactatie*

Bij dieronderzoek is aangetoond dat doxazosine zich in de moedermelk ophoopt. De klinische veiligheid tijdens lactatie is niet vastgesteld, daarom wordt het gebruik door zogende moeders niet aanbevolen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Doxazosine versterkt het bloeddrukverlagende effect van andere antihypertensiva.

Niet-steroïdale 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 beschikbaar naar interacties met geneesmiddelen die het metabolisme van de lever beïnvloeden.

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

Gelijktijdige toediening van sildenafil of andere PDE-5-remmers aan patiënten die alfablokkertherapie krijgen kan bij enkele patiënten mogelijk tot symptomatische hypotensie leiden. Daarom mogen doses sildenafil groter dan 25 mg niet binnen 4 uur na het innemen van een alfablokker worden ingenomen (zie rubriek 4.4).

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van doxazosine bij zwangere vrouwen. Hoewel bij dieronderzoek geen teratogene effecten werden opgemerkt, mogen Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij hier een duidelijke noodzaak voor bestaat.

Bij dieronderzoek is aangetoond dat doxazosine zich in de moedermelk ophoopt. Er is geen informatie beschikbaar over de accumulatie van doxazosine in humane moedermelk. Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen mogen daarom niet aan vrouwen die borstvoeding geven worden toegediend. Een onderbreking van de borstvoeding moet worden overwogen als continuering van het gebruik van doxazosine vereist is.

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in gecontroleerd klinisch onderzoek naar doxazosine-tabletten met verlengde afgifte.

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 ( $< 1/10.000$ ).

#### *Bloedvataandoeningen*

Vaak duizeligheid, posturale duizeligheid.

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak rinitis.

#### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

Vaak diarree, misselijkheid, braken, gastritis.

#### *Algemene aandoeningen*

Vaak hoofdpijn, vermoeidheid, malaise, oedeem, slaperigheid, asthenie, droge mond.

In zeldzame gevallen is syncope samenhangend met orthostatische hypotensie waargenomen.

Bij klinisch gebruik van doxazosine-tabletten met onmiddellijke afgifte zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen:* trombocytopenie, leukopenie.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* jicht.

*Psychische stoornissen:* nervositeit.

*Zenuwstelselaandoeningen:* tremor.

*Oogaandoeningen:* wazig zien.

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:* tinnitus, vertigo.

*Hartaandoeningen:* aritmie, tachycardie, palpaties, angina pectoris, myocardinfarct.

*Bloedvataandoeningen:* cerebrovasculaire accidenten.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* dyspneu, hoesten, bronchiale spasmen, epistaxis.

*Maagdarmsstelselaandoeningen:* anorexia, obstipatie, toegenomen eetlust.

*Lever- en galaandoeningen:* icterus, verhoogde levertransaminases.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:* uitslag, pruritus, purpura.

*Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:* myalgie, artralgie, spierkrampen.

*Nier- en urinewegaandoeningen:* verhoogde diurese, hematurie, incontinentie voor urine.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:* priapisme en impotentie.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* pijn op de borst, agitatie, blozen in het gezicht.

## **4.9 Overdosering**

### *Toxiciteit*

Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over de effecten van een overdosis. Syncope trad op bij een nuchtere volwassene die 16 mg doxazosine had ingenomen. Een 13-jarige maakte een matige intoxicatie door na de maximale dosis doxazosine van 40 mg.

### *Symptomen:*

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

### *Behandeling:*

Ledigen van de ventrikel en indien nodig houtskool. Als Bij hypotensie: verlaag de positie van het hoofd, dien intraveneus vocht toe en geef indien nodig vasopressoren (bv. noradrenaline of efedrine). Biedt naar behoefte symptomatische behandeling.

Omdat doxazosine in hoge mate bindt aan eiwitten is dialyse niet geïndiceerd.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

De generieke naam van het werkzame bestanddeel in Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen 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 even goed 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 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  $\geq 12$  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 leidden 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.

### *Ouderen:*

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

### *Nierfunctiestoornis:*

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- $\alpha$ -tocoferol  
Colloïdale watervrije silica  
Natriumstearylumaraat  
Butylhydroxytolueen (E321)

#### *Tabletomhulling:*

Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)  
Colloïdale watervrije silica  
Macrogol  
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 (PVC/PVDC/aluminium)  
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  
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**

Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende 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.  
Inname zoals is voorgeschreven door uw arts.  
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 het 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**

Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende 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**

**BIJSLUITER**

## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

### **Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende 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 Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen en waarvoor worden ze gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen inneemt
3. Hoe worden Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe worden Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen bewaard
6. Aanvullende informatie

#### **1. WAT ZIJN DOXASTAD 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN BIJBEHORENDE NAMEN EN WAARVOOR WORDEN ZE GEBRUIKT**

Uw arts heeft u Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen voorgeschreven omdat uw bloeddruk hoog is, waardoor als dit niet wordt gereguleerd het risico van een hartziekte of beroerte kan toenemen. Het actieve bestanddeel in uw tabletten, doxazosine, behoort tot een groep geneesmiddelen die bekend zijn onder de naam alfa-1-antagonisten. De werking van deze geneesmiddelen is het verwijden van uw bloedvaten waardoor het voor uw hart makkelijker wordt om het bloed erdoorheen te pompen. Dit draagt bij aan het verlagen van uw bloeddruk en het vermindert het risico van een hartziekte.

Of Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen is aan u voorgeschreven om de symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH) te behandelen. Deze aandoening veroorzaakt een vergroting van de prostaatklier, die bij mannen vlak onder de blaas ligt. Dit maakt het urineren moeilijk. Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen werkt door het ontspannen van de spieren rondom de blaasuitgang en prostaatklier, waardoor het makkelijker wordt om te urineren.

#### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U DOXASTAD 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN BIJBEHORENDE NAMEN INNEEMT**

**Neem Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen niet in**

- als u ooit een allergische reactie hebt doorgemaakt (bv. jeuk, roodheid van de huid of ademhalingsproblemen) als gevolg van het werkzame bestanddeel, doxazosine, of van een van de hierboven vermelde andere bestanddelen
- als u weet dat u gevoelig bent voor quinazolinen (bv. prazosine, terazosine), de chemische serie geneesmiddelen waar doxazosine toe behoort
- als u een darmobstructie hebt of hebt gehad
- als u benigne (goedaardige) prostaathyperplasie hebt en tegelijkertijd ook een verstopping van de urinewegen, een chronische urineweginfectie of blaasstenen
- als u een overloopblaas hebt, last hebt van anurie (geen urine kunt produceren) of lijdt aan een progressieve nierinsufficiëntie (uw nieren in toenemende mate niet goed meer functioneren)

**Wees extra voorzichtig met doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen**

- als u aan een leverziekte lijdt
- als u een acute hartziekte zoals hartfalen hebt doorgemaakt
- als u gedialyseerd wordt
- als u jonger bent dan 18 jaar

Vertel uw arts (ook de tandarts) voordat u een operatie of anesthesie (verdooving) ondergaat dat u Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen gebruikt.

Als u niet zeker weet dat u moet doen, vraag het dan aan uw arts of apotheker.

**Inname met andere geneesmiddelen**

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

- niet-steroïdale anti-inflammatoire preparaten (NSAID's)
- andere geneesmiddelen die voor de behandeling van een hoge bloeddruk worden gebruikt
- oestrogenen
- dopamine, efedrine, adrenaline, metaraminol, methoxamine, fenylefrine (geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hartproblemen)
- Geneesmiddelen die zijn bedoeld voor de behandeling van erectieproblemen (PDE-5-remmer, bv. sildenafil, tadalafil, vardenafil)

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

**Inname van Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen met voedsel en drank**

Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen mogen zowel bij als na de maaltijd worden ingenomen.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Gebruik Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen niet in als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Praat hier eerst met uw arts over.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen kunnen sufheid veroorzaken. Wees met name voorzichtig als u uw eerste dosis inneemt, als uw dosis wordt verhoogd of als u uw geneesmiddel weer gaat gebruiken na er een tijdje mee te zijn gestopt. Als u zich duizelig of licht in het hoofd voelt, rijd dan niet en gebruik geen machines.

**3. HOE WORDEN DOXASTAD 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN BIJBEHORENDE NAMEN INGENOMEN**

U moet uw Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen blijven innemen zoals door uw arts is aangegeven. De voorschriften behoren op het etiket vermeld te staan. Als u niet zeker weet hoe u de tabletten in moet nemen, kan uw apotheker u hierbij helpen.

De dosis Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen is zowel bij gebruik voor de behandeling van een hoge bloeddruk als bij gebruik voor de behandeling van de symptomen van BPH hetzelfde. De gebruikelijke dosis is elke dag één tablet (4 mg). Indien nodig kan uw arts deze dosis verhogen naar de maximaal aanbevolen dosis van eens per dag twee tabletten.

Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen zijn specifiek zo ontwikkeld dat de werkzame stof door de dag heen langzaam wordt afgegeven. De tabletten kunnen op elke tijdstip van de dag worden ingenomen, voor, tijdens of na de maaltijd. Kies een tijdstip dat voor u makkelijk is en neem uw tabletten elke dag op dit tijdstip in. De tabletten moeten in zijn geheel met voldoende water worden ingenomen. Kauw niet op de tabletten, breek ze niet door en maak ze niet fijn.

#### **Wat u moet doen als u meer van Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen heeft ingenomen dan zou mogen**

Als u te veel tabletten gebruikt, dan zijn de meest waarschijnlijke symptomen van een overdosis een licht gevoel in het hoofd of duizeligheid als gevolg van een daling van de bloeddruk. U moet op uw rug gaan liggen met uw voeten hoger dan uw hoofd. U moet uw arts meteen inlichten en deze zo snel mogelijk bezoeken.

#### **Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen in te nemen**

Maak u niet ongerust als u een dosis hebt overgeslagen. Neem het tablet van de volgende dag gewoon op het moment in waarop dat zou moeten. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen**

Blijf uw tabletten gebruiken totdat uw arts u vertelt dat u ermee kunt stoppen.

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

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

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

Vaak voorkomende bijwerkingen (die bij meer dan 1 op de 100 patiënten optreden) zijn onder meer: duizeligheid, posturale duizeligheid (duizeligheid als gevolg van omhoog komen uit een zittende of liggende positie), rinitis (verstopte neus en/of loopneus), diarree, misselijkheid, overgeven, gastritis (ontsteking van de bekleding van de maag), hoofdpijn, vermoeidheid, oedeem (zwellen), slaperigheid, asthenie (zwakte), droge mond.

Soms voorkomende bijwerkingen (die bij minder dan 1 op de 100 patiënten optreden) zijn onder meer: trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes, waardoor snel bloedingen kunnen ontstaan), leukopenie (laag aantal witte bloedcellen), jicht, nervositeit, tremor (trillen), wazig zien, tinnitus (oorsuizen of ruis in de oren), vertigo (een gevoel van duizeligheid of 'draaierigheid'), aritmie (het gevoel van een onregelmatige hartslag), tachycardie (snelle hartslag), hartkloppingen, angina pectoris, myocardinfarct (hartaanval), cerebrovasculair accident (CVA, beroerte), dyspneu (kortademigheid), hoesten, bronchiaalspasmen, epistaxis (bloedneus), anorexia (verlies van eetlust), obstipatie (constipatie), grotere eetlust, icterus (geelzucht), hogere leverenzymwaarden, huiduitslag, pruritus (jeuk), purpura (uitslag veroorzaakt door een bloeding onder de huid), myalgie (pijnlijke spieren), artralgie (pijnlijke

gewrichten), spierkrampen, verhoogde diurese (grotere hoeveelheid uitgeplaste urine), hematurie (bloed in de urine), urine-incontinentie, priapisme (pijnlijke blijvende erectie van de penis), impotentie, pijn op de borst, agitatie, roodheid in het gezicht.

In zeldzame gevallen is syncope (flauwvallen) samenhangend met orthostatische hypotensie (lage bloeddruk als gevolg van omhoog komen vanuit een zittende of liggende positie) waargenomen.

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.

## **5. HOE WORDEN DOXASTAD 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN BIJBEHORENDE NAMEN BEWAARD**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Breng nadat u is verteld dat u met het gebruik van de tabletten kunt stoppen ongebruikte tabletten terug naar uw apotheek voor een veilige vernietiging. Houd de tabletten alleen als uw arts u dit vraagt. Deze maatregelen dragen bij aan bescherming van het milieu.

## **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

### **Wat Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen bevat**

- Het werkzame bestanddeel is doxazosine (als mesilaat).
- De andere bestanddelen zijn polyethyleenoxide, microkristallijne cellulose, povidon, butylhydroxytolueen (E321), all-rac- $\alpha$ -tocoferol, watervrije colloïdale kiezelaarde, natriumstearylumaraat, methacrylzuurcopolymeer (1:1) dispersie 30%, macrogol en titaniumdioxide (E171).

### **Hoe zien Doxastad 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen er uit en de inhoud van de verpakking**

Witte, ronde, biconvex tabletten met aan één kant de opdruk 'DL'.

Uw geneesmiddel is beschikbaar in blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminium met 28 tabletten [10, 20, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10x14) tabletten].

### **Registratiehouder en fabrikant**

[Nationaal te implementeren]

### **Dit geneesmiddel is erkend in de lidstaten van de EER onder de volgende namen:**

[In te vullen bij het afronden van de procedure]

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