

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>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Denemarken	Merck Generics UK Ltd Unit 2 Eastman Way Stevenage Hertfordshire, SG1 4SZ Verenigd Koninkrijk Tel 00 44 207 612 7612 Fax 00 44 207 612 7620		Doxazosin "Arrow", 4mg depottabletter	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Portugal		Arrowblue Produtos Farndacêuticos S.A., Torre Fernão Magalhães, 10° Esq., Av. D. João II - Lissabon, Portugal Tel 00 351 21 896 51 05 Fax 00 351 21896 51 06	Doxazosin Arrow 4mg comprimido de libertação prolongada	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Slovenië		Merck Generics UK Ltd Unit 2 Eastman Way Stevenage Hertfordshire, SG1 4SZ Verenigd Koninkrijk Tel 00 44 207 612 7612 Fax 00 44 207 612 7620	Doksazosin Arrow 4mg tablete s podaljšaním sproščanjem	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		Merck Generics UK Ltd Unit 2 Eastman Way Stevenage Hertfordshire, SG1 4SZ Verenigd Koninkrijk Tel 00 44 207 612 7612 Fax 00 44 207 612 7620	Cardozin XL 4mg	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

BIJLAGE II

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

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN Doxazosine Retard Arrow 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 Doxazosine Retard Arrow 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 Doxazosine Retard Arrow 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

Doxazosin Retard Arrow 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 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 kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten in zijn geheel met voldoende vloeistof worden doorgeslikt. Op de tabletten 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.

Doxazosine kan 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.

Doxazosine kan 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 (zie rubriek 4.4).

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: door het ontbreken van klinische ervaring met het gebruik van doxazosine bij kinderen en adolescenten wordt het gebruik bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere quinazolinen (bv. prazosine, terazosine), of voor één van de hulpstoffen
- Benigne prostaathyperplasie en gelijktijdig een obstructie van de bovenste urinewegen, een chronische urineweginfectie 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

Doxazosine wordt niet geschikt geacht als eerstelijns behandeling. Dit sluit gebruik als tweedelijns of derdelijns behandeling in combinatie met andere typen antihypertensiva niet uit.

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. Ze 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 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 vanillylamandelzuur 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-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 verricht naar interacties met geneesmiddelen die het metabolisme van de lever beïnvloeden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over gebruik van doxazosine bij zwangere vrouwen. Bij dierexperimenteel onderzoek bleek bij hoge doses een lagere foetale overleving (zie rubriek 5.3). Doxazosine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

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

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

Doxazosine heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, met name aan het begin van de behandeling. Sommige patiënten kunnen een verstoord reactievermogen ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Het optreden van bijwerkingen is grotendeels het gevolg van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel.

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

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Zeer vaak (> 1/10), vaak (> 1/100, < 1/10), soms (> 1/1.000, < 1/100), zelden (> 1/10.000 < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), inclusief geïsoleerde gevallen

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: palpaties, 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

Maagdarmstelselaandoeningen:

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, zwelling van de gewrichten/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 kan 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, palpiterie, 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 doxazosine 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 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 doxazosine. Bij patiënten met hypertensie was de daling in de bloeddruk tijdens behandeling met doxazosine zowel in zittende als in staande positie hetzelfde.

Patiënten die voor hypertensie werden behandeld met doxazosine-tabletten met onmiddellijke afgifte kunnen worden overgezet op behandeling met doxazosine-tabletten met verlengde afgifte 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-ventrikelhypertrofie, 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 doxazosine 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 doxazosine slechts een klein tot geen effect op de bloeddruk bij normotensieve patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH).

5.2. Farmacokinetische gegevens

Absorptie:

Na orale toediening van therapeutische doses wordt de doxazosine in Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen goed geabsorbeerd waarbij 6 tot 8 uur na de toediening geleidelijk aan piekbloedwaarden 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 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 doxazosine-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.

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 biedt 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 van 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

Preklinische 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: 28, 30, 56, 98 en 100 tabletten met verlengde afgifte

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[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**

Doxazosin Retard Arrow 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**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
56 tabletten met verlengde afgifte
98 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

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

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

PN: {nummer}

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

Doxazosin Retard Arrow 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: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

PN: {nummer}

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen [zie bijlage I] (Doxazosine)

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen 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 Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen en waarvoor worden deze gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen inneemt
3. Hoe worden Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen
6. Aanvullende informatie

1 WAT ZIJN DOXAZOSIN RETARD ARROW 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN BIJBEHORENDE NAMEN EN WAARVOOR WORDEN DEZE GEBRUIKT

Doxazosine is een van een serie geneesmiddelen die alfablokkers worden genoemd. Deze worden gebruikt voor het behandelen van een hoge bloeddruk of voor het behandelen van de symptomen die worden veroorzaakt door vergroting van de prostaatklier bij mannen.

Bij patiënten die Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen gebruiken voor het behandelen van een hoge bloeddruk (hypertensie) werkt doxazosine door het ontspannen van de bloedvaten zodat het bloed er makkelijker doorheen kan stromen. Dit helpt bij het verlagen van de bloeddruk.

Bij patiënten met een vergroting van de prostaatklier worden Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen gebruikt voor het behandelen van het slecht en/of frequent urineren. Dit komt vaak voor bij patiënten met een vergroting van de prostaatklier. Doxazosine werkt door het ontspannen van de spier rondom de blaasuitgang en prostaatklier zodat de urine makkelijker kan passeren.

2 WAT U MOET WETEN VOORDAT U DOXAZOSIN RETARD ARROW 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN BIJBEHORENDE NAMEN INNEEMT

Gebruik Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor doxazosine of een van de andere bestanddelen van Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen
- als u weet dat u gevoelig bent voor quinazolinen (bv. prazosine, terazosine), de chemische serie geneesmiddelen waar doxazosine toe behoort
- als u een verstopping of blokkade van uw urinewegen, een urineweginfectie of blaasstenen hebt

- als u een ernstige nieraandoening hebt (anurie (geen urine kunt produceren) of lijdt aan een progressieve nierinsufficiëntie (uw nieren in toenemende mate niet goed meer functioneren))
- als u lijdt aan verlies van blaascontrole (een overlopende blaas)
- als u een darmobstructie hebt of ooit hebt gehad
- als u borstvoeding geeft.
- als u een verstopping of blokkade van uw urinewegen hebt, als u een urineweginfectie hebt of als u blaasstenen hebt
- als u lijdt aan nierproblemen, overloopincontinentie (u voelt geen aandrang tot urineren) of anurie (uw lichaam produceert geen urine)
- als u een darmobstructie hebt of in het verleden hebt gehad.

Wees extra voorzichtig met Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen

- als u hartproblemen hebt of als u in het verleden een hartziekte hebt gehad
- als u een leverziekte hebt of als u geneesmiddelen gebruikt om de manier waarop uw lever werkt te reguleren, zoals cimetidine, of als u wordt gedialyseerd
- als u lijdt aan diabetische autonome neuropathie, een ziekte die bij diabetes op kan treden en die het zenuwstelsel aantast
- als u jonger bent dan 18 jaar

Als u van plan bent een operatie en anesthesie (verdooving) te ondergaan, vertel dan van te voren aan uw arts (ook de tandarts) dat u Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen gebruikt.

Inname in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts wanneer u al een van de volgende geneesmiddelen gebruikt omdat er een interactie met uw geneesmiddel kan ontstaan:

- geneesmiddelen die uw bloeddruk verlagen, inclusief fosinopril en lisinopril omdat Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen het effect hiervan kunnen versterken
- bepaalde niet-steroïdale geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van reuma of het vrouwelijk hormoon oestrogeen, omdat dit het effect van Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen kan verminderen
- geneesmiddelen die invloed uitoefenen op het zenuwstelsel, zoals dopamine, efedrine, epinefrine, metaraminol, methoxamine en fenylefrine omdat deze ook het effect van Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen kunnen verminderen

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 Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen met voedsel en drank

Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten in zijn geheel met voldoende vloeistof worden doorgeslikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Neem geen Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen in als u zwanger bent tenzij uw arts u zegt dit te doen. Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, dan moet u zo snel mogelijk contact met uw arts opnemen.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven terwijl u Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen inneemt.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen kunnen uw beoordelingsvermogen en uw concentratie aantasten. Wanneer u begint met het innemen van uw tabletten, let er dan op dat uw zintuigen niet worden beïnvloed voordat u gaat rijden of machines gebruikt.

3 HOE WORDEN DOXAZOSIN RETARD ARROW 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN BIJBEHORENDE NAMEN INGENOMEN

Volg bij inname van Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Uw tabletten moeten in zijn geheel met voldoende vloeistof worden doorgeslikt. Kauw niet op de tabletten, breek ze niet en maak ze niet fijn. De tabletten kunnen op elk tijdstip van de dag worden ingenomen, voor, tijdens of na de maaltijd. Kies een tijdstip dat voor u makkelijk is en neem uw tablet elke dag op dit tijdstip in.

De gebruikelijke dosis Doxazosin Retard Arrow 4 mg tablet met verlengde afgifte en bijbehorende namen is elke dag één tablet (4 mg) als één enkele dosis.

Het kan zijn dat uw arts uw dosis wil verhogen tot 8 mg per dag. Dit is de maximale dagelijkse dosis van de Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen.

Het gebruik van Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen wordt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar niet aanbevolen.

Wat u moet doen als u meer van Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen heeft ingenomen dan zou mogen:

Het kan zijn dat u hoofdpijn krijgt, zich duizelig of misselijk voelt of flauwvalt en uw hartslag kan sneller zijn dan normaal. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Neem de verpakking en eventuele resterende tabletten met u mee.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen in te nemen:

Neem de overgeslagen dosis niet meer in en neem geen dubbele dosis om het vergeten tablet in te halen. Neem de volgende dosis op het normale tijdstip in.

Als u stopt met inname van Doxazosin Retard Arrow 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 kan Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Vaak (komen bij minder dan 1 op de 10, maar bij meer dan een op de 100 patiënten voor):

spierpijn, vermoeidheid, een algeheel gevoel van onwel zijn of zwakte, hoofdpijn, slaperigheid, moeite met het focussen van uw ogen, hartkloppingen, pijn op de borst, draaierigheid, duizeligheid, zwelling, flauwte of

duizeligheid bij het opstaan vanuit een zittende of liggende positie, kortademigheid, loopneus (rinitis), obstipatie, indigestie, een grotere aandrang of noodzaak tot urineren en een vertraagde ejaculatie.

Soms (komen bij minder dan 1 op de 100, maar bij meer dan een op de 1.000 patiënten voor): lage kaliumwaarden in het bloed, jicht, meer dorst, nachtmerries, vergeetachtigheid (amnesie), emotionele labiliteit, tremor, stijve spieren, verhoogde traanproductie, abnormale intolerantie voor licht, oorsuizen (tinnitus), fibrilleren van het hart, angina, een snellere of langzamere hartslag, een hartaanval, een lage bloeddruk met name bij het opstaan vanuit een zittende of liggende positie, vaatproblemen, bloedneuzen, beklemd gevoel op de borst, hoesten, keelontsteking, eetstoornissen (anorexie), grotere eetlust, smaakstoornissen, haaruitval, zwelling van gezicht en gewrichten, gewrichtspijn, spierzwakte, incontinentie, problemen met of pijn bij het urineren, roodheid in het gezicht, koorts (rillingen) en kleurverlies.

Zelden (komen bij minder dan 1 op de 1.000, maar bij meer dan een op de 10.000 patiënten voor): depressie, hoge bloedsuikerwaarden, agitatie, tintelingen, wazig zien, beroerte, zwelling van het strottenhoofd, maagpijn, diarree, overgeven (zich misselijk voelen), geelzucht, verhoogde leverenzymwaarden in het bloed, huiduitslag, jeuk of roodheid van de huid, impotentie, pijnlijke en blijvende erectie van de penis en een lage lichaamstemperatuur (met name bij ouderen).

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten): een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en een stijging van de ureum- en creatinnewaarden in het bloed.

U kunt zich zwak of duizelig voelen bij het opstaan vanuit een zittende of liggende positie, met name aan het begin van uw behandeling of als u na een onderbreking weer verder gaat met de behandeling. Maak u niet ongerust als dit gebeurt, maar rijd niet, gebruik geen machines en verricht geen activiteiten die gevaarlijk kunnen zijn wanneer u zich voelt alsof u kunt flauwvallen. Als deze symptomen aanhouden of een probleem vormen, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer één van de hierboven vermelde 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 BEWAART U DOXAZOSIN RETARD ARROW 4 MG TABLETTEN MET VERLENGDE AFGIFTE EN BIJBEHORENDE NAMEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

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 bevatten Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen:

Het werkzame bestanddeel is doxazosine (als mesilaat).

De andere bestanddelen van de tabletkern zijn macrogol, microkristallijne cellulose, povidon, butylhydroxytolueen (E-321), α -tocoferol, colloïdale watervrije kiezelaarde en natriumstearylumaraat. De andere bestanddelen in de tabletkern zijn methacryl copolymeer, watervrije colloïdale kiezelaarde, macrogol en titaniumdioxide (E-171).

Hoe ziet Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen eruit en wat is de inhoud van de verpakking:

Uw geneesmiddel wordt geleverd in een tablet met verlengde afgifte. De tabletten zijn wit, rond en biconvex en zijn aan één kant voorzien van de opdruk 'DL'.

Doxazosin Retard Arrow 4 mg tabletten met verlengde afgifte en bijbehorende namen zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 28, 30, 56, 98 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Arrow Generics Limited, Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire, SG1 4SZ, Verenigd Koninkrijk

Fabrikant:

Arrow Generics Limited, Unit 4/5 Willsborough Cluster, Clonshaugh Industrial Estate, Clonshaugh, Dublin 17, Ierland.

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].