

## **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	Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Verenigd Koninkrijk Tel: 00 44 (0) 1483 55 4831 Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831		Doxazosin 'Winthrop'	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Duitsland		Winthrop Arzneimittel GmbH Industriestrasse 10 82256 Furstenfeldbruck Duitsland Tel: 0049 (0) 81 41 3572 324 Fax: 0049 (0) 81 41 3572 329	Doxazosin Winthrop 4 mg Retardtabletten	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Hongarije		Chinoin Pharmaceuticals and Chemical Works Co Ltd 1045 Boedapest, To utca 1-5 Hongarije Tel: 0036 1 505 0000 Fax: 0036 1 505 0005	Doxazosin Winthrop 4mg Tablets	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Polen		Winthrop Medicaments 1-13, Bd Romain Rolland, 75014, Parijs Frankrijk Tel: 0033 (0) 1 57 63 33 33 Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30	DOXAWIN XL	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Slowakije		Winthrop Medicaments 1-13, Bd Romain Rolland, 75014, Parijs Frankrijk Tel: 0033 (0) 1 57 63 33 33 Fax: 0033 (0) 1 57 63 33 30	Doxazosin Winthrop XL 4 mg	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<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>
Spanje		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Verenigd Koninkrijk Tel: 00 44 (0) 1483 55 4831 Fax: 00 44 (0) 1483 55 4831	Doxazosina WINTHROP 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG	4 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd 1 Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS Verenigd Koninkrijk	Slocinx XL 4mg Tablets	4 mg	Tabletten 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 Doxazosine “Winthrop” 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 “Winthrop” 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 “Winthrop” 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**

Doxazosine Winthrop 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen [zie Bijlage I]

## **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke 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 op één zijde het symbool "DL".

## **4 KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Essentiële hypertensie.

Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten dienen heel doorgeslikt te worden met ruim water. De verlengde afgifte tabletten mogen niet worden gekauwd, gedeeld of fijngemaakt.

De maximaal aanbevolen dosis is 8 mg doxazosine eenmaal daags.

*Essentiële hypertensie:*

Volwassenen: Meestal 4 mg doxazosine eenmaal daags. Indien nodig, kan de dosis verhoogd worden tot 8 mg doxazosine eenmaal daags.

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen kunnen als monotherapie worden gebruikt of in combinatie met een ander geneesmiddel, bijvoorbeeld een thiazide-diureticum, bèta-adrenoceptor blocker, calciumantagonist of een ACE-remmer.

*Symptomatische behandeling van benigne prostaathyperplasie:*

Volwassenen: Meestal 4 mg doxazosine eenmaal daags. Indien nodig, kan de dosis verhoogd worden tot 8 mg doxazosine eenmaal daags.

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen kunnen worden gebruikt bij patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) die ofwel hypertensief ofwel normotensief zijn, omdat de

bloeddrukwijzigingen bij normotensieve patiënten klinisch niet-significant zijn. Bij hypertensieve patiënten worden beide aandoeningen tegelijkertijd behandeld.

*Ouderen:* Dezelfde dosis als voor volwassenen.

*Patiënten met nierfunctiestoornissen:* Bij deze patiënten kan de normale dosis worden gebruikt omdat er geen wijzigingen optreden in de farmacokinetiek bij patiënten met nierinsufficiëntie en omdat er geen aanwijzingen zijn dat doxazosine verlengde afgifte tabletten de bestaande nierinsufficiëntie verergeren.

*Patiënten met leverfunctiestoornissen:* Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen dienen met bijzondere voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten waarbij een vermoeden bestaat van een gestoorde leverfunctie. Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten worden niet aanbevolen bij patiënten met ernstig gestoorde leverfunctie, bij gebrek aan klinische ervaring hiermee (zie rubriek 4.4).

*Kinderen en adolescenten:* Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten bij gebrek aan klinische ervaring hiermee.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, andere quinazolines (bijv. prazosine, terazosine) of voor één van de hulpstoffen.
- Benigne hyperplasie en gelijktijdige stuwning van de bovenste urinewegen, chronische urineweginfecties of blaasstenen.
- Overloop blaas, anurie of progressieve nierinsufficiëntie
- Voorgeschiedenis van oesofageale of gastro-intestinale obstructie of verkleinde lumendiameter van het spijsverteringskanaal.
- Borstvoeding.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

*Patiënten met acute hartaandoeningen:*

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen dienen met bijzondere voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met de volgende acute hartaandoeningen: longoedeem als gevolg van mitralis- of aortastenose, hartfalen bij hoge output, rechtszijdig hartfalen als gevolg van longembolie of pericardiale effusie en linkszijdige ventriculaire hartinsufficiëntie met lage vullingsdruk.

Bij hypertensieve patiënten met één of meer aanvullende risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen, dienen doxazosine verlengde afgifte tabletten niet te worden gebruikt als monotherapie in de eerstelijnsbehandeling van hypertensie vanwege een mogelijk verhoogd risico voor het ontwikkelen van hartfalen.

Bij aanvang van de therapie of het verhogen van de dosis dient de patiënt te worden gecontroleerd om het risico op mogelijke posturale effecten, bijv. hypotensie en syncope minimaal te houden. Bij patiënten die behandeld worden voor benigne prostaathyperplasie en zonder hypertensie zijn de gemiddelde bloeddrukwijzigingen klein, maar hypotensie, duizeligheid en vermoeidheid treedt op bij 10-20% van de patiënten en oedeem en dyspneu bij minder dan 5% van de patiënten. Bijzondere voorzichtigheid moet worden betracht bij hypotensieve patiënten of patiënten met bekende orthostatische disregulatie die doxazosine verlengde afgifte tabletten gebruiken ter behandeling van benigne prostaathyperplasie (BPH). Zij dienen te worden ingelicht over het mogelijke risico op letsel en over preventieve maatregelen om orthostatische symptomen te minimaliseren.

*Patiënten met leverfunctiestoornissen:*

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen dienen met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met verschijnselen van lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek

5.2). Het gebruik wordt niet aanbevolen vanwege gebrek aan klinische ervaring bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Voorzichtigheid wordt tevens aanbevolen wanneer doxazosine verlengde afgifte tabletten gelijktijdig met geneesmiddelen die het levermetabolisme beïnvloeden (bijv. cimetidine) worden toegediend.

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen dienen met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met diabetische autonome neuropathie.

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen kunnen de plasma renine activiteit en urine excretie van vanille amandelzuur beïnvloeden. Bij de interpretatie van laboratoriumuitslagen dient dit te worden meegewogen.

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

Doxazosine bindt sterk aan plasma-eiwitten (98%). *In vitro* data van humaan plasma tonen geen effect van doxazosine op eiwitbinding van digoxine, warfarine, fenytoïne of indomethacine. Doxazosine is toegediend met thiazide-diuretica, furosemide, bètablokkers, antibiotica, orale hypoglycemische middelen, uricosurica of anticoagulantia zonder negatieve interactie van de geneesmiddelen. Doxazosine versterkt de bloeddrukverlagende werking van andere antihypertensiva. Nonsteroidale antireumatica of oestrogenen kunnen de antihypertensieve werking van doxazosine verlagen. Sympatomimetica kunnen de antihypertensieve werking van doxazosine verlagen; doxazosine kan de bloeddruk en vasculaire reacties op dopamine, efedrine, epinefrine, metaraminol, methoxamine en fenylefrine verlagen.

Er is geen onderzoek naar interacties met middelen die het levermetabolisme beïnvloeden uitgevoerd.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Doxazosine verlengde afgifte tabletten bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren toonde bij hoge doseringen een verlaagde foetale overleving (zie rubriek 5.3). Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen dienen niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen zijn gecontra-indiceerd tijdens de lactatie omdat het geneesmiddelproduct zich in de melk van lacterende ratten opstapelt (zie rubriek 5.3) en er geen informatie is over de uitscheiding van het geneesmiddel in de humane moedermelk. Als het gebruik van Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten onvermijdelijk is, dient de borstvoeding gestaakt te worden.

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

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen hebben matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen, voornamelijk in het begin van de behandeling.

#### **4.8 Bijwerkingen**

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

Het bijwerkingenprofiel in klinische trials bij patiënten met benigne prostaathyperplasie kwam overeen met dat bij hypertensie.

De bijwerkingen die tenminste mogelijk verband houden met de behandeling worden hieronder genoemd per systeem/orgaanklassen en absolute frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $> 1/100$  tot  $< 1/10$ ); Soms ( $> 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); Zelden ( $> 1/10\ 000$  tot  $< 1/1000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ).

*Bloed en lymfestelselaandoeningen:*

Zeer zelden: Afname van erythrocyten, leukocyten en trombocyten.

*Voedings -en stofwisselingsstoornissen:*

Soms: dorst, hypokalemie, jicht

Zelden: hypoglycaemie

Zeer zelden: toename van serum ureum.

*Psychische stoornissen:*

Vaak apathie

Soms: nachtmerries, amnesie, emotionele labiliteit

Zelden: depressie, agitatie

*Zenuwstelselaandoeningen:*

Vaak spierkrampen, vermoeidheid, malaise, hoofdpijn, slaperigheid

Soms: tremor, spierstijfheid

Zelden: paresthesie

*Oogaandoeningen:*

Vaak: accommodatiestoornissen

Soms: traanafscheiding, 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: licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, oedeem, orthostatische disregulatie.

Soms: posturale hypotensie, perifere ischemie, syncope

Zelden: cerebrovasculaire stoornissen

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: dyspneu, rhinitis

Soms: epistaxis, bronchospasmen, hoesten, faryngitis

Zelden: larynxoedeem

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Vaak: obstipatie, dyspepsie

Soms: anorexie, verhoogde eetlust, smaakstoornissen

Zelden: abdominale klachten, diarree, braken

*Lever- en galaandoeningen:*

Zelden: icterus, verhoogde leverwaarden

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Soms: alopecia, oedeem van het gezicht/algemeen oedeem

Zelden: uitslag, pruritus, purpura

### *Skeletspierstelsel-, en bindweefselstoornissen*

Soms: spierpijn, zwelling van gewrichten/artralgie, spierzwakte

### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Vaak: frequente mictiedrang, verhoogde mictie, vertraagde ejaculatie

Soms: incontinentie, mictiestoornissen, dysurie

Zelden: impotentie, priapisme

Zeer zelden: verhoogde serum creatinine

### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Vaak: asthenie

Soms: roodheid, koorts/rillingen, bleekheid

Zelden: lage lichaamstemperatuur bij ouderen

### *Opgelet:*

Posturale hypotensie en in zeldzame gevallen syncope kunnen optreden aan het begin van de therapie, vooral bij zeer hoge doseringen, maar ook wanneer de behandeling na een onderbreking wordt hervat.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen:*

Hoofdpijn, duizeligheid, bewusteloosheid, syncope, dyspneu, hypotensie, palpitaties, tachycardie, aritmie. Misselijkheid, braken. Mogelijke hypoglycaemie, hypokaliëmie.

### *Behandeling:*

Symptomatische behandeling. Nauwgezette controle van bloeddruk. Omdat doxazosine sterk aan plasma-eiwit wordt gebonden, is dialyse niet geïndiceerd.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Alfa-adrenoceptor antagonisten, ATC code: C02CA04

### *Hypertensie:*

Toediening van Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen bij hypertensieve patiënten veroorzaakt een klinisch significante verlaging van de bloeddruk als gevolg van een verlaging van systemische vasculaire weerstand. Dit effect wordt toegeschreven aan selectieve blokkade van de alfa-1-adrenoceptoren in de vasculatuur. Met een eenmalige dagdosis is de gehele dag een klinisch significante bloeddrukverlaging en 24-uur postdosis aanwezig. De meerderheid van patiënten wordt afdoende behandeld met de aanvangsdosis van Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen. Bij patiënten met hypertensie was de verlaging van de bloeddruk tijdens behandeling met Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen gelijk in zowel zittende als staande positie.

Patiënten die behandeld worden met doxazosine tabletten met directe afgifte tegen hypertensie kunnen worden overgeschakeld op Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen, waarbij de dosis naar behoefte getitreerd kan worden, terwijl de werking en de tolerantie behouden blijven.

Gewenning is tijdens lange-termijn behandeling met doxazosine niet waargenomen. Verhoging van plasmarenine-activiteit en tachycardie worden tijdens langdurige behandeling zelden gezien.

Doxazosine heeft een gunstig effect op bloedlipiden met een significante stijging van de HDL/totaal cholesterol ratio (ong. 4-13% van de basislijnwaarden), en significante verlaging van totaal glyceriden en totaal cholesterol. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog onbekend.

Behandeling met doxazosine resulteert in regressie van linkerventrikel hypertrofie, remming van bloedplaatjesaggregatie evenals een versterkte capaciteit van weefselplasminogeen-activator. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog onzeker. Bovendien verbetert doxazosine de insulinegevoeligheid bij patiënten met gestoorde sensitiviteit voor insuline, maar ook van deze bevinding is de klinische relevantie nog onzeker.

Doxazosine heeft geen metabolische bijwerkingen en is geschikt voor de behandeling van patiënten met coëxistent astma, diabetes, linkerventrikel disfunctie of jicht.

#### *Prostaathyperplasie:*

Toediening van Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen aan patiënten met prostaathyperplasie resulteert in een significante verbetering van de urodynamica en symptomen als gevolg van een selectieve blokkade van alfa-adrenoceptoren in het spiersteunweefsel, kapsel en blaashals. De meeste patiënten met prostaathyperplasie worden afdoende behandeld met de aanvangsdosis.

Doxazosine is een effectieve blocker van 1.A. subtype alfa-adrenoceptoren die meer dan 70% van de adrenerge subtypen in de prostaat uitmaken.

In het aanbevolen doseringsbereik heeft Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen slechts een minimaal of geen effect op de bloeddruk bij normotensieve benigne prostaathyperplasie (BPH) patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### *Absorptie:*

Na orale toediening van therapeutische doses worden Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen goed geabsorbeerd met een bloedspiegelpiek die geleidelijk na 6 tot 8 uur na toediening wordt bereikt. Piekplasmaspiegels zijn ongeveer een derde van dezelfde dosis van directe afgifte doxazosine tabletten. Dalspiegels na 24 uur zijn echter gelijk. De farmacokinetische eigenschappen van Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen leidt tot een minimale variatie in plasmaspiegels. De piek/dal-ratio van Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen verlengde afgifte tabletten is minder dan de helft van die van doxazosine-tabletten met directe afgifte. In steady-state is de relatieve biologische beschikbaarheid uit Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen verlengde afgifte tabletten vergeleken met directe afgifte 54% bij een dosis van 4 mg en 59% bij een dosis van 8 mg.

#### *Distributie:*

Ongeveer 98% van de doxazosine wordt aan eiwit gebonden in het plasma.

#### *Biotransformatie:*

Doxazosine wordt uitgebreid gemetaboliseerd met <5% uitscheiding in ongewijzigd product. Doxazosine wordt primair gemetaboliseerd door O-demethylatie en hydroxylatie.

#### *Eliminatie:*

De plasma-eliminatie is bifasisch met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van 22 uur waarop de eenmaal daagse dosis is gebaseerd.

#### *Ouderen:*

Farmacokinetisch onderzoek met doxazosine bij ouderen heeft geen significante verschillen in vergelijking met jongere patiënten opgeleverd.

#### *Nierfunctiestoornissen:*

Farmacokinetisch onderzoek met doxazosine bij patiënten met nierfunctiestoornissen toonde evenmin significante verschillen vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie.

#### *Leverfunctiestoornis:*

Er zijn slechts beperkte gegevens over patiënten met leverfunctiestoornissen en de effecten van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het levermetabolisme beïnvloeden (bijv. cimetidine). In een klinisch onderzoek onder 12 proefpersonen met matige leverfunctiestoornis, had een eenmalige dosis van doxazosine een stijging van AUC van 43% en een daling van de orale klaring van ongeveer 40% tot gevolg. Doxazosine-therapie bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient met de nodige voorzichtigheid te worden gegeven (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 respectievelijk plasmaconcentraties van 4 tot 10 maal de blootstelling bij mensen ( $C_{\max}$  en AUC) tot gevolg hadden, brachten geen schadelijk effect op de foetus aan het licht. Een doseringsregime van 82 mg/kg/dag (8 maal de menselijke blootstelling) ging gepaard met een verlaagde foetale overleving.

Onderzoek bij lacterende ratten die een eenmalige dosis van radioactieve doxazosine kregen toegediend, resulteerde in accumulatie in de moedermelk met een maximale concentratie van ongeveer 20 maal zo hoog als de maternale plasmaconcentratie. Radioactiviteit passeerde de placenta na orale toediening van gelabelde doxazosine aan zwangere ratten.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polyethyleenoxide  
Microkristallijn cellulose  
Povidone  
 $\alpha$ -tocoferol  
Butylhydroxytolueen (E321)  
Colloïdaal watervrij silica  
Natrium stearylumaraat  
Methacrylzuur copolymeer (Eudragir L30 D – 55)  
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 is er geen speciale bewaarconditie.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 28, 30 & 100 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**

[In te vullen per land]

## **8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[In te vullen per land]

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

[In te vullen per land]

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

[In te vullen per land]

## **ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Doxazosine Winthrop 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen [zie Bijlage I]  
Doxazosine

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

Elke 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.  
100 Tabletten met verlengde afgifte.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**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**

[In te vullen per land]

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

[In te vullen per land]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[In te vullen per land]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[In te vullen per land]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Doxazosine Winthrop 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen [zie Bijlage I]  
Doxazosine

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

[In te vullen per land]

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Batch

**5. OVERIGE**

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

### **Doxazosine Winthrop 4 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante 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 Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen en waarvoor worden deze gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen inneemt.
3. Hoe worden Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen ingenomen?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen?
6. Aanvullende informatie

#### **1 WAT ZIJN DOXASOZINE WINTHROP 4 MG VERLENGDE AFGIFTE TABLETTEN EN VERWANTE NAMEN EN WAARVOOR WORDEN DEZE GEBRUIKT?**

Doxazosine maakt deel uit van een groep geneesmiddelen die alfa-blokkers worden genoemd en kan worden gebruikt bij de behandeling van hoge bloeddruk of de symptomen veroorzaakt door een vergrote prostaat bij mannen.

Bij patiënten die Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen gebruiken werkt de doxazosine door de bloedvaten te ontspannen zodat het bloed er gemakkelijker doorheen kan stromen. Dit helpt uw bloeddruk verlagen.

Bij patiënten met een vergrote prostaatklier is slechte doorstroming van urine en/of frequent urineren een normaal verschijnsel. Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen helpen de spier rondom de blaasuitgang en de prostaatklier te ontspannen. Hierdoor kan de urine gemakkelijker doorstromen.

#### **2 WAT U MOET WETEN VOORDAT U DOXAZOSINE WINTHROP 4 MG VERLENGDE AFGIFTE TABLETTEN EN VERWANTE NAMEN INNEEMT.**

**Neem Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen niet in:**

- Als u ooit last heeft gehad van een allergische reactie (bijvoorbeeld jeuk, rode huid of ademhalingsmoeilijkheden) op het werkzame bestanddeel doxazosine, of één van de andere bestanddelen van Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen.

- Als u weet dat u overgevoelig bent voor quinazolines (bijvoorbeeld prazosine, terazosine), de chemische familie van geneesmiddelen waartoe ook doxazosine behoort.
- Als u borstvoeding geeft.
- Als u last heeft van enige vorm van stuwings in de urinewegen, een urineweginfectie of blaasstenen.
- Als u last heeft van nierproblemen, overloop incontinentie (u heeft geen aandrang om te urineren) of anurie (uw lichaam produceert geen urine).
- Als u last heeft of in het verleden last heeft gehad van enige vorm van verstopping in het spijsverteringskanaal.

**Wees extra voorzichtig met Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen:**

- Als u lijdt aan hartaandoeningen
- Als u lijdt aan leveraandoeningen
- Als u lijdt aan diabetische autonome neuropathie, een aandoening die samenhangt met diabetes en uw zenuwstelsel aantast.

Voorafgaand aan een chirurgische ingreep of verdoving, zelfs bij de tandarts, dient u uw arts of tandarts te melden dat u Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen gebruikt.

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen worden niet aangeraden voor gebruik door kinderen en adolescenten vanwege gebrek aan klinische ervaring hiermee.

**Inname met andere geneesmiddelen**

Raadpleeg uw arts indien u al één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Andere geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen
- Pijnstillers die vallen onder de zogenaamde niet-steroïdale en ontstekingsremmende geneesmiddelen, zoals Ibuprofen
- Geneesmiddelen die oestrogenen bevatten
- Geneesmiddelen die dopamine, metaraminol, methoxamine, arealine (epinifrine) bevatten
- Anti hoest- en anti verkoudheidsmiddelen omdat die 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 Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen met voedsel en drank**

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen kunnen tijdens of na het eten worden ingenomen.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Neem Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen NIET als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Raadpleeg eerst uw arts.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Uw Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen kunnen uw rijvaardigheid en vermogen om machines te bedienen beïnvloeden, vooral wanneer u net begonnen bent met het innemen van de tabletten.

**3. HOE WORDEN DOXAZOSINE WINTHROP 4 MG VERLENGDE AFGIFTE TABLETTEN EN VERWANTE NAMEN INGENOMEN:**

Volg bij het innemen van Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosis Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen is één tablet per dag, in te nemen

als heel tablet. Uw arts kan uw dosering verhogen naar 8 mg per dag. Dit is de maximale dosering van Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen.

De tabletten dienen geheel doorgeslikt te worden. Niet kauwen of fijnmaken.

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen kunnen op elk moment van de dag, tijdens of na de maaltijd, worden ingenomen. Kies een tijdstip dat u goed uitkomt en neem uw tablet elke dag op dit tijdstip. Verander de dosering niet en stop niet met de behandeling tenzij u met uw arts heeft overlegd.

**Wat u moet doen als u meer Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen heeft ingenomen dan u zou mogen:**

Na het innemen van teveel tabletten kunt u zich onwel voelen. Als u teveel tabletten heeft ingenomen, brengt u onmiddellijk uw arts op de hoogte of gaat u naar de dichtstbijzijnde spoedeisende hulppost.

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen in te nemen:**

Maakt u zich geen zorgen. Als u vergeten bent uw tablet in te nemen, slaat u de dosis helemaal over. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

**Als u stopt met het innemen van Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen:**

Blijf de tabletten innemen totdat uw arts u vertelt dat u mag stoppen.

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

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Vaak voorkomende bijwerkingen, waargenomen bij meer dan 1 op de 100 patiënten maar bij minder dan 1 op de 10, zijn onder andere lusteloosheid, spierkrampen, vermoeidheid, een algeheel onwel gevoel of een gevoel van zwakte, hoofdpijn, slaperigheid, moeite met scherp zien, hartkloppingen, pijn op de borst, licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, zwellingen, duizeligheid na opstaan vanuit een zittende of liggende houding (orthostatische disregulatie), kortademigheid, loopneus (rhinitis), verstopping, indigestie, een verhoogde behoefte of aandrang om te urineren en vertraagde ejaculatie, zwakheid (asthenie).

Soms voorkomende bijwerkingen, waargenomen bij meer dan 1 op 1000 patiënten maar bij minder dan 1 op 100 patiënten, zijn onder andere een verlaagd kaliumgehalte in het bloed, jicht, meer dorst, nachtmerries, vergeetachtigheid (amnesie), emotionele labiliteit, bevingen, spierstijfheid, verhoogde traanproductie, abnormale onverdraagzaamheid voor licht, oorsuizen (tinnitus), hartkloppingen, angina pectoris, verhoogd of verlaagd hartritme, hartaanval, lage bloeddruk, met name na opstaan uit een zittende of liggende houding, verminderde bloedtoevoer naar de ledematen, duizeligheid bij het staan (syncope), bloedneus, spanning op de borst, hoesten, keelontsteking, verlaagde of verhoogde eetlust, smaakstoornis, haaruitval, zwellen van gezicht en gewrichten, spierpijn, zwellen van gewricht en pijn (artralgie), spierzwakte, incontinentie, moeite met of pijn tijdens het urineren, roodheid (flush), koorts (rillingen) en bleekheid.

Zelden voorkomende bijwerkingen, waargenomen bij meer dan 1 op 10.000 patiënten maar bij minder dan 1 op 1000, zijn onder andere lage bloedsuikerspiegel, depressie, rusteloosheid (agitatie), tintelingen, wazig zien, beroerte (cerebrovasculaire aandoening), zwellen van het strottenhoofd, buikpijn, diarree, braken, geelzucht, verhoogd gehalte leverenzymen in het bloed, huiduitslag, jeuk of roodkleuring van de huid, impotentie, pijnlijke, aanhoudende erectie van de penis en lage lichaamstemperatuur (met name bij ouderen).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen, waargenomen bij minder dan 1 op 10.000 patiënten zijn onder andere afname van rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes in het bloed en een verhoging van het ureum- en creatininegehalte in het bloed.

U kunt zich slap of duizelig voelen als u opstaat vanuit een zittende of liggende houding, vooral aan het begin van uw behandeling, of wanneer u de behandeling voortzet na een onderbreking. Maakt u zich geen zorgen als dit gebeurt, maar gaat u niet rijden, machines bedienen of activiteiten ondernemen die gevaarlijk zouden kunnen zijn als u zich zwak voelt. Als deze symptomen aanhouden of een probleem vormen, neemt u dan contact op met uw arts.

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 BEWAART U DOXAZOSINE WINTHROP 4 MG VERLENGDE AFGIFTE TABLETTEN EN VERWANTE NAMEN:**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen niet meer na de vervaldatum die staat vermeld 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 bevat Doxazosin Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen:**

- Het werkzame bestanddeel is doxazosine mesilaat. Elke tablet bevat een hoeveelheid van het werkzame bestanddeel doxazosine mesilaat die overeenkomt met 4 mg doxazosine.
- De andere ingrediënten zijn: mengsels van polyethyleenoxide, preparaten met butylhydroxytolueen (E321), microkristallijne cellulose, povidon, □ tocoferol, colloïdaal watervrij silica en natrium stearylfumaraat. De tabletcoating bevat methacrylaat copolymeer, colloïdaal watervrij silica, macrogol en titanium dioxide (E171).

### **Hoe zien Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen er uit en wat is de inhoud van de verpakking:**

Uw geneesmiddel is een ronde, dubbelbolle, witte tablet met verlengde afgifte.

Doxazosine Winthrop 4 mg verlengde afgifte tabletten en verwante namen zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 28, 30 of 100 tabletten.

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

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:**

[Per land in te vullen]

#### **Fabrikant:**

Chapelton Distribution Centre

51 Cart Road, Chapelton, Sheffield, S35 2PF

Verenigd Koninkrijk

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

[In te vullen bij voltooiing van de procedure]

**Deze bijsluiter werd voor het laatst goedgekeurd in [ per land in te vullen].**