

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doxazosine 1 PCH, tabletten 1 mg
Doxazosine 2 PCH, tabletten 2 mg
Doxazosine 4 PCH, tabletten 4 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Doxazosine 1 PCH bevat 1,2125 mg doxazosinemesilaat, overeenkomend met 1 mg doxazosine
Doxazosine 2 PCH bevat 2,425 mg doxazosinemesilaat, overeenkomend met 2 mg doxazosine
Doxazosine 4 PCH bevat 4,85 mg doxazosinemesilaat, overeenkomend met 4 mg doxazosine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Doxazosin 1 PCH, tabletten 1 mg

Doxazosin 2 PCH, tabletten 2 mg

Elke tablet bevat 40,0 mg lactose.

Doxazosin 4 PCH, tabletten 4 mg

Elke tablet bevat 80,0 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

1 mg: witte, ronde, bolle tablet met aan één zijde de inscriptie "D1".

2 mg: witte, langwerpige tablet met breukstreep met aan één zijde de inscriptie "D2".

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4 mg: witte, langwerpige tablet met breukstreep met aan één zijde de inscriptie "D4".

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 2

Symptomatische behandeling van goedaardige prostaatvergroting (BPH).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De duur van de behandeling zal door de arts vastgesteld worden.

Hypertensie

De gebruikelijke dosering van doxazosine ligt tussen de 1 en 8 mg/dag. De maximaal aanbevolen dosering is 16 mg/dag. De aanvangsdosering is 1 mg, in te nemen voor de nachtrust, en deze dosis wordt 1 tot 2 weken aangehouden. Daarop kan de dosering worden verhoogd tot 2 mg, éénmaal per dag, gedurende opnieuw 1 tot 2 weken. Zonodig kan de dagelijkse dosering vervolgens opnieuw, met gelijke tussenpozen, geleidelijk worden verhoogd tot 4, 8 en 16 mg éénmaal daags, afhankelijk van de respons van de patiënt.

De maximale dagelijkse dosis mag niet meer dan 16 mg zijn.

Goedaardige prostaathyperplasie

De aanvangsdosis van doxazosine is 1 mg (1 mg tablet) van de eerste tot de achtste dag en 2 mg (2 mg tablet) van de negende tot de veertiende dag. De dosis kan eventueel individueel geleidelijk worden verhoogd tot 4 mg en tot de maximale dosering van 8 mg. Dit hangt af van de urodynamische parameters en de BPH symptomatologie van de patiënt. De aanbevolen titratie interval is 1 tot 2 weken. De gewoonlijk aanbevolen dosis is 2-4 mg per dag. Doxazosine moet eenmaaldaags worden ingenomen. Als de behandeling met doxazosine wordt gestopt voor een aantal dagen, moet het behandelingschema weer opnieuw bepaald worden.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie verandert de farmacokinetiek van doxazosine niet. Ook zijn er geen aanwijzingen dat doxazosine een bestaande nierinsufficiëntie verergert. Daarom wordt in het algemeen de gebruikelijke dosering aanbevolen. Omdat een verhoogde gevoeligheid in een enkel geval niet kan worden uitgesloten kan het nodig zijn bij deze patiënten de behandeling voorzichtiger te beginnen. Omdat doxazosine in hoge mate eiwitgebonden is wordt het niet via dialyse verwijderd.

Ouderen

Normale dosering voor ouderen. Net als bij andere geneesmiddelen van deze klasse, moet de dosering zo laag mogelijk worden gehouden en moet de dosering onder nauwlettend toezicht worden verhoogd.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een leverinsufficiëntie dient de dosering bijzonder voorzichtig te worden opgevoerd. Er bestaat geen klinische ervaring met patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 3

De veiligheid en werkzaamheid van Doxazosine PCH bij kinderen en jongeren is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

De tabletten dienen éénmaal per dag ingenomen te worden met een voldoende hoeveelheid water.

4.3 Contra-indicaties

Doxazosine is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor quinazolinen (zoals prazosine, terazosine)
- patiënten met orthostatische hypotensie in de anamnese
- patiënten met Benigne Prostaat Hyperplasie (BPH) die gelijktijdig een verstopping van de bovenste urinewegen, een chronische urineweginfectie of blaasstenen hebben.
- patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale of oesofageale obstructie of van een verminderde lumendoorsnede van het maagdarmkanaal
- patiënten met hypotensie.

Doxazosine is gecontra-indiceerd als monotherapie bij patiënten met overactieve blaas, anurie of progressieve nierinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Posturale hypotensie/syncope

Begin van de therapie

In verband met de alfa-receptor blokkerende eigenschappen van doxazosine kunnen patiënten tijdens de behandeling met doxazosine orthostatische hypotensie ervaren die zich uit in duizeligheid en zwakte of een enkele keer verlies van bewustzijn (syncope), in het bijzonder in het begin van de behandeling. Bij het starten van de behandeling dient de bloeddruk regelmatig gecontroleerd te worden om de kans op het optreden van houdingsafhankelijke effecten te minimaliseren. Bij het instellen van een behandeling met een effectieve alfablokker moet de patiënt worden geadviseerd hoe symptomen als gevolg van orthostatische hypotensie kunnen worden vermeden en welke maatregelen er genomen moeten worden als deze zich ontwikkelen. De patiënt moet worden gewaarschuwd situaties waarbij letsel door het optreden van duizeligheid of zwakte kunnen ontstaan aan het begin van de doxazosine behandeling te vermijden.

Priapisme

Langdurige erecties en priapisme zijn op basis van postmarketingervaring gemeld met alfa-1-blokkers, waaronder doxazosine. Indien priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van de potentie. De patiënt dient daarom onmiddellijk medische hulp in te roepen.

Gebruik bij patiënten met acute hartproblemen

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 4

Zoals bij alle andere vaatverwijdende antihypertensieve middelen, is voorzichtigheid geboden wanneer doxazosine wordt gegeven aan patiënten met de volgende acute hartproblemen:

- pulmonair oedeem ten gevolge van een stenose van de aorta- of mitralisklep
- hartfalen met een hoog hartminuutvolume
- rechtszijdig hartfalen door pulmonaire embolie of pericardiale effusie
- hartfalen van de linkerventrikel met een lage vullingsdruk.

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie

Zoals geldt voor ieder geneesmiddel dat volledig door de lever wordt gemetaboliseerd, dient doxazosine met speciale voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met bewezen leverinsufficiëntie. Aangezien er geen klinische ervaring is bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, wordt het gebruik door deze patiënten niet aanbevolen.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen bewijs dat doxazosine nierinsufficiëntie verergert. Het starten en aanpassen van de dosering van doxazosine moet echter met grote zorgvuldigheid worden uitgevoerd.

Gebruik met PDE-5 remmers

Gelijktijdige toediening van doxazosine met fosfodiesterase-5-remmers (zoals sildenafil, tadalafil en vardenafil) dient met voorzichtigheid te gebeuren, omdat beide geneesmiddelen een vaatverwijdende werking hebben, en kan leiden tot symptomatische hypotensie bij sommige patiënten. Om het risico op de ontwikkeling van orthostatische hypotensie te verminderen wordt het aanbevolen om de behandeling met fosfodiesterase-5-remmers alleen te starten als de patiënt hemodynamisch is ingesteld op een alfa-1 blokker behandeling. Bovendien is het aan te raden om de behandeling met fosfodiesterase-5-remmers met de laagst mogelijke dosering te starten en een 6-uurs interval na inname van doxazosine te respecteren.

Gebruik bij patiënten die een staaroperatie ondergaan

Bij enkele patiënten die behandeld worden of behandeld werden met tamsulosine is bij een staaroperatie het Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom (IFIS, een variant van het kleine pupilsyndroom) waargenomen. Er zijn ook geïsoleerde gevallen gerapporteerd met andere alfa-1-blokkers en de mogelijkheid van een klasse effect kan niet worden uitgesloten. Omdat IFIS kan leiden tot een toename van procedurecomplicaties tijdens een staaroperatie, dient het gebruik van alfa-1-blokkers nu of in het verleden, vóór de operatie aan de oogchirurg bekend gemaakt te worden.

Chronisch hartfalen

De gemiddelde terminale halfwaardetijd van doxazosine is 22 uur. Dit kan langer duren bij patiënten met congestief hartfalen. De snelheid waarmee de dosis wordt aangepast, moet mogelijk worden vertraagd.

Bij sommige patiënten met linkerventrikelfalen kan de afname van de linkerventrikelvulling geassocieerd met krachtige therapie resulteren in een significante daling van het hartminuutvolume en de systemische bloeddruk na toediening van doxazosine. Deze effecten moeten in gedachten worden

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 5

gehouden bij het starten van de therapie en bij het continu aanpassen van de gebruikte dosis.

Onderzoek naar prostaatkanker

Prostaatkarcinoom veroorzaakt veel van de symptomen die met BPH geassocieerd worden en de twee aandoeningen kunnen naast elkaar voorkomen. De aanwezigheid van prostaatkarcinoom dient daarom uitgesloten te worden, voordat er begonnen wordt met het gebruik van doxazosine om de BPH symptomen te behandelen.

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase type 5 remmers (zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil) en doxazosine kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4).

In het plasma is het merendeel van doxazosine (98%) aan eiwitten gebonden. *In vitro* onderzoek met menselijk plasma wijst erop dat doxazosine geen effect heeft op de eiwitbinding van digoxine, fenytoïne, warfarine of indometacine.

Uit *in vitro* onderzoeken valt af te leiden dat doxazosine een substraat is voor cytochroom P450 3A4 (CYP 3A4). Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer doxazosine gelijktijdig wordt toegediend met een sterke CYP 3A4-remmer, zoals claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine of voriconazol (zie rubriek 5.2).

In klinisch onderzoek is doxazosine zonder nadelige interactie toegediend met thiazide-diuretica, furosemide, bètablokkers, niet-steroïde antiflogistica (NSAIDs), antibiotica, orale bloedsuiker verlagende middelen, uricosurica en anticoagulantia. Er zijn echter gegevens uit formele geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies.

Doxazosine versterkt de bloeddrukverlagende werking van andere alfa-blokkers en andere antihypertensiva.

In een open-label, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde studie met 22 gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde de toediening van een enkele dosis doxazosine van 1 mg op dag 1 tijdens een 4-daags oraal cimetidineregimen (400 mg tweemaal daags), in een 10% toename in de gemiddelde AUC van doxazosine

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 6

en geen statistisch significante wijzigingen in de gemiddelde C_{max} en gemiddelde halfwaardetijd van doxazosine. De toename van 10% in de gemiddelde AUC van doxazosine met cimetidine valt binnen de interindividuele variatie (27%) van de gemiddelde AUC van doxazosine met placebo.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor gebruik bij hypertensie:

Zwangerschap

Doxazosine passeert de placenta.

Aangezien er geen adequate en goed gecontroleerde studies zijn bij zwangere vrouwen, is de veiligheid van doxazosine tijdens de zwangerschap niet vastgesteld. Als gevolg daarvan dient doxazosine slechts te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de voordelen opwegen tegen de risico's. Hoewel in dieronderzoek geen teratogene effecten werden waargenomen, werd verminderde foetale overleving waargenomen bij dieren na toediening van extreem hoge doses (zie rubriek 5.3). Deze doses waren ongeveer 300 maal de maximaal aanbevolen dosis voor de mens.

Borstvoeding

Er is aangetoond dat de excretie van doxazosine in moedermelk heel laag is (met een relatieve dosis bij de zuigeling van minder dan 1%). Gegevens bij de mens zijn echter zeer beperkt. Een risico voor de pasgeborene of de zuigeling kan niet worden uitgesloten en daarom dient doxazosine enkel gebruikt te worden wanneer de arts meent dat het mogelijke voordeel hoger is dan het mogelijke risico.

Voor gebruik bij Benigne Prostaat Hyperplasie

Deze rubriek is niet van toepassing.

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

De rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen kan vooral in het begin van de behandeling ongunstig worden beïnvloed. Het geneesmiddel kan ook slaperigheid veroorzaken. Patiënten mogen niet autorijden of machines bedienen tenzij is aangetoond dat dit hun alertheid of bekwaamheid niet beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

Hypotensie

In klinische onderzoeken met patiënten met hypertensie waren de meest voorkomende reacties die geassocieerd werden met doxazosinetherapie van posturale aard (zelden geassocieerd met flauwvallen) of niet-specifiek.

Benigne Prostaat Hyperplasie

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 7

Ervaring in gecontroleerde klinische onderzoeken naar BPH wijst op een profiel van bijwerkingen dat vergelijkbaar is met dat bij hypertensie.

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de frequenties:

Zeer vaak $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$

Soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$

Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$

Zeer zelden $< 1/10.000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem-orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Luchtweginfectie Urineweginfectie
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Zeer zelden	Leukopenie Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Allergische geneesmiddelreactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Anorexie, jicht, toegenomen eetlust
Psychische aandoeningen	Soms	Angst Slapeloosheid Nervusheid Agitatie Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid
	Soms	Cerebrovasculair accident Hypoesthesie Syncope Tremor
	Zeer zelden	Posturale duizeligheid Paresthesie
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Wazig zicht
	Niet bekend	Intraoperatieve floppy iris syndroom (zie rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Vertigo
	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitatie Tachycardie
	Soms	Angina pectoris

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 8

		Myocard infarct
	Zeer zelden	Bradycardie Cardiale aritmieën
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie Posturale hypotensie
	Zeer zelden	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Bronchitis Hoesten Dyspneu Rhinitis
	Soms	Epitaxis
	Zeer zelden	Bronchospasmen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn Dyspepsie Droge mond Misselijkheid
	Soms	Constipatie Diarree Flatulentie Braken Gastro-enteritis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Abnormale leverfunctietesten
	Zeer zelden	Cholestase Hepatitis Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus
	Soms	Huiduitslag
	Zeer zelden	Alopecia Purpura Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Rugpijn Myalgie
	Soms	Arthralgie
	Zelden	Spijkramp Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Cystitis Urinaire incontinentie
	Soms	Dysurie Verhoogde mictie frequentie Hematurie
	Zelden	Polyurie

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 9

	Zeer zelden	Verhoogde diurese Mictiestoornissen Nocturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Impotentie
	Zeer zelden	Gynaecomastie Priapisme
	Niet bekend	Retrograde ejaculatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie Pijn op de borst Griepachtige symptomen Perifeer oedeem
	Soms	Pijn Aangezichtsoedeem
	Zeer zelden	Vermoeidheid Malaise
Onderzoeken	Soms	Gewichtstoename

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Indien overdosering tot hypotensie leidt, dient de patiënt onmiddellijk in liggende positie geplaatst te worden met het hoofd naar beneden. Andere ondersteunende maatregelen dienen naar behoefte te worden ingesteld. Dialyse is niet zinvol omdat doxazosine eiwitgebonden is.

Als deze maatregelen inadequaet zijn, dient de shock eerst te worden behandeld d.m.v. het toedienen van plasmavolume-expanders. Als het nodig is kunnen vaatvernauwende middelen worden toegediend. De nierfunctie dient onder controle gehouden te worden en zonodig ondersteund te worden. Dialyse is niet geïndiceerd omdat doxazosine sterk eiwitgebonden is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Alfa-adreno receptor antagonist, ATC code: C02CA04
Doxazosine is een selectieve en competitieve antagonist van postsynaptische alfa-1-adrenerge receptoren.

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 10

Het toedienen van doxazosine veroorzaakt een significante afname van de bloeddruk door een afgenomen perifere vaatweerstand. Na een éénmalige toediening per dag volgt een klinisch significante daling van de bloeddruk die 24 uur lang aanhoudt. Na de toediening volgt een geleidelijke daling van de bloeddruk; bij het begin van de behandeling kunnen orthostatische effecten optreden. De grootste daling van de bloeddruk wordt ongeveer 2 tot 6 uur na de inname bereikt. Bij patiënten met hypertensie is, tijdens de behandeling met doxazosine, de bloeddruk in liggende en staande houding gelijk.

Doxazosine is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma en linkerventrikelhypertrofie. Ook kan doxazosine door ouderen gebruikt worden.

Het is aangetoond dat behandeling met doxazosine resulteert in regressie van linkerventrikelhypertrofie, remming van de bloedplaatjesaggregatie en verhoogde activiteit van weefselplasminogeenactivator. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog onzeker. Bovendien verbetert doxazosine de insulinegevoeligheid bij patiënten met een stoornis.

Het is aangetoond dat doxazosine geen nadelige metabolische effecten heeft en geschikt is voor gebruik bij patiënten met diabetes mellitus, insulineresistentie en jicht.

In tegenstelling tot de niet-selectieve alfa-adrenerge-receptorblokkerende stoffen, is er geen tolerantie waargenomen bij langdurige behandeling met doxazosine. Verhoging van de plasma-renine activiteit en tachycardie werd bij voortgezette behandeling slechts zelden gezien.

Doxazosine heeft een gunstig effect op bloedlipiden, met een significante verhoging van de high-density-lipoproteïne (HDL)/totaal cholesterol ratio en zorgt voor een gunstige vermindering van de totale triglyceriden.

Het toedienen van doxazosine aan patiënten met een symptomatische BPH heeft een significante verbetering van de urodynamische klachten tot gevolg. Volgens onderzoek is dit effect terug te voeren op de selectieve blokkade van de alfa-adrenoreceptoren van de gladde spieren van de hals, van de blaas, het prostaatkapsel en de urethra.

Van doxazosine is aangetoond dat het een effectieve blokker is van het 1A-subtype van de alfa-1-adrenoceptor, dat meer dan 70% van de subtypes in de prostaat uitmaakt. Dit verklaart de werking bij BPH-patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na oraal gebruik wordt doxazosine goed geabsorbeerd en ongeveer twee derde van de dosis is biologisch beschikbaar. Maximale plasmaspiegels worden bereikt na 2 uur en de absolute biologische

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 11

beschikbaarheid is ongeveer 63%.

Distributie

Ongeveer 98% van doxazosine wordt aan plasma-eiwit gebonden.

Biotransformatie/eliminatie

Doxazosine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door O-demethylering en hydroxylering.

Doxazosine wordt in hoge mate gemetaboliseerd door de lever. Uit in vitro-onderzoeken valt af te leiden dat de primaire eliminatieroute via CYP 3A4 loopt; de metabole routes via CYP 2D6 en CYP 2C9 spelen echter ook een rol bij de eliminatie, alleen in mindere mate.

Doxazosine wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens en bij de geteste diersoorten, voornamelijk met de feces uitgescheiden waarbij minder dan 5% van de dosis als onveranderd doxazosine wordt uitgescheiden.

De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 22 uur, waardoor het geneesmiddel geschikt is voor eenmaal daagse toediening.

Na orale toediening van doxazosine zijn de plasmaconcentraties van de metabolieten laag. De meest actieve (6'-hydroxy)-metabooliet is bij de mens aanwezig bij een veertigste van de plasmaconcentratie van de moederverbinding, wat suggereert dat de antihypertensieve activiteit voornamelijk te wijten is aan doxazosine.

Ouderen/nierinsufficiëntie

Farmacokinetische studies bij ouderen en patiënten met nierinsufficiëntie hebben geen significante veranderingen aangetoond in vergelijking met jongere patiënten met een normale nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens over patiënten met leverinsufficiëntie en over de effecten van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het levermetabolisme beïnvloeden (bijv. cimetidine). In een klinisch onderzoek bij 12 proefpersonen met een matige leverinsufficiëntie resulteerde toediening van een enkelvoudige dosis doxazosine in een toename van de AUC van 43% en een afname van de schijnbare orale klaring van 40%. Zoals met elk geneesmiddel dat volledig door de lever wordt gemetaboliseerd, moet het gebruik van doxazosine bij patiënten met leverinsufficiëntie met voorzichtigheid gebeuren (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, carcinogeniteit en gastro-intestinale tolerantie.

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 12

Hoewel bij dierproeven geen teratogene effecten werden waargenomen, werd een verminderde overleving van de foetus waargenomen bij dieren bij doses die ongeveer 300 keer hoger waren dan de maximaal aanbevolen dosis voor de mens.

Studies bij zogende ratten die een enkelvoudige orale dosis van 1 mg/kg [2-14C]-doxazosine kregen, geven aan dat doxazosine zich ophoopt in de moedermelk van ratten met een maximale concentratie die ongeveer 20 keer hoger is dan de maternale plasmaconcentratie.

Voor meer informatie zie paragraaf 4.6

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose, lactose, zetmeelnatriumglycolaat (type A), magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat, colloïdale watervrije silica.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC-Aluminium blisters, 2, 3, 5, 10, 20 of 50 x 10 tabletten of 1, 2 of 7 x 14 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmachemie B.V.

**DOXAZOSINE 1 PCH
DOXAZOSINE 2 PCH
DOXAZOSINE 4 PCH
tabletten**

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel IB1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2022
Bladzijde : 13

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 22558, tabletten 1 mg
RVG 22559, tabletten 2 mg
RVG 22560, tabletten 4 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 maart 1999
Datum van laatste verlenging: 20 november 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2 t/m 5.3: 25 februari 2022

0322.22v.FN