

DOXAZOSINE DOC GENERICI 2 mg, tabletten

Module 1 : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: December 2016

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 1

1.3.1.1 : Samenvatting van Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DOXAZOSINE DOC Generici 2 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

DOXAZOSINE DOC Generici 2 mg bevat 2,425 mg doxazosinemesilaat, overeenkomend met 2 mg doxazosine.

Elke tablet bevat 40 mg lactose watervrij.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

2 mg: langwerpige tablet met breukgleuf.

De tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie. Doxazosine is geïndiceerd bij de behandeling van de klinische symptomen 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. Zo nodig 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.

Goedaardige prostaathyperplasie

Bij aanvang van de behandeling met DOXAZOSINE DOC Generici wordt het onderstaande doseerschema aanbevolen:

- dag 1 tot 8: 1x 1 tablet Doxazosine van 1 mg (1 mg doxazosine) per dag

- dag 9 tot 14: 1x 1 tablet Doxazosine van 2 mg (2 mg doxazosine) per dag

Deze dosis kan tot 4 mg en vervolgens tot de maximaal aanbevolen dosis van 8 mg worden verhoogd, afhankelijk van urodynamische parameters en de BPH-klachten van de patiënt. Het aanbevolen titratie-interval tussen verhogingen is 1 tot 2 weken.

DOXAZOSINE DOC GENERICI 2 mg, tabletten

Module 1 : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

1.3.1.1 : Samenvatting van Productkenmerken

Datum: December 2016

Bladzijde: 2

De gebruikelijke aanbevolen dagdosis is 2-4 mg. Doxazosine wordt éénmaal per dag ingenomen. Als de behandeling met doxazosine een aantal dagen is onderbroken dient opnieuw de juiste dosering te worden bepaald.

Ouderen en patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie 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.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient de dosering bijzonder voorzichtig te worden opgevoerd. Er bestaat geen klinische ervaring met patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie (zie §4.4 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit van Generic Doxazosine DOC bij kinderen en adolescenten zijn nog 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 gecontraïndiceerd bij:

- (1) Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere quinazolines (b.v. prazosine, terazosine) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- (2) Patiënten met een orthostatische hypotensie in de anamnese
- (3) Patiënten met een goedaardige prostaatvergroting (BPH) en een gelijktijdige congestie van de bovenste urinewegen, chronische urinewegontsteking of blaasstenen
- (4) Tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.6) ¹
- (5) Patiënten met hypotensie ²

Doxazosine is gecontraïndiceerd als monotherapie bij patiënten met ofwel overflow incontinentie of anurie met of zonder een progressieve nierinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aanvangsfase van de behandeling: In relatie tot de alfa-blokkerende werking van doxazosine kunnen patiënten orthostatische hypotensie ervaren, met tekenen van duizeligheid en zwakheid, of zelden het verlies van het bewustzijn (syncope), met name tijdens de aanvang van de behandeling. Daarom is het goede medische praktijk om de bloeddruk bij het begin van de behandeling te controleren om het risico op posturale effecten te minimaliseren. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd om, in de aanvangsfase van de behandeling met doxazosine, situaties te vermijden waarin door duizeligheid of

¹ alleen voor de indicatie hypertensie

² alleen voor de indicatie goedaardige prostaatvergroting

DOXAZOSINE DOC GENERICI 2 mg, tabletten

Module 1 : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

1.3.1.1 : Samenvatting van Productkenmerken

Datum: December 2016

Bladzijde: 3

zwakte letsel zou kunnen optreden.

Gebruik bij patiënten met acute hartaandoeningen: Zoals met veel andere vaatverwijdende anti-hypertensiva is het goede medische praktijk om patiënten met de volgende acute hartaandoeningen te waarschuwen wanneer ze doxazosine krijgen toegediend:

- pulmonair oedeem wegens een aorta- of mitraalstenose
- hartfalen met een hoog hartminuutvolume
- hartfalen aan de rechterzijde wegens een pulmonaire embolie of pericardiale effusie.
- hartfalen van het linkerventrikel met een lage vullingsdruk.

Gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie: Zoals met veel andere geneesmiddelen die volledig door de lever worden gemetaboliseerd, dient doxazosine bijzonder voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met tekenen van een verminderde leverfunctie. Aangezien er geen klinische ervaring is met patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt het gebruik bij zulke patiënten niet aanbevolen.

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. Er zijn geen studies uitgevoerd met doxazosine formuleringen met verlengde afgifte.

Gebruik bij patiënten die een cataractoperatie ondergaan: Het 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van het kleine pupil syndroom) is waargenomen tijdens cataractoperaties bij enkele patiënten die met tamsulosine worden behandeld, of hier in het verleden mee zijn behandeld. Tevens zijn geïsoleerde meldingen ontvangen met andere alfa-1 blokkers en de mogelijkheid van een klasse effect kan niet worden uitgesloten. Omdat IFIS kan leiden tot verhoogde procedurele complicaties tijdens de cataractoperatie, moet het huidige gebruik van alfa-1 blokkers of het gebruik van alfa-1 blokkers in het verleden worden gemeld aan de opererend oogarts voor aanvang van de operatie.

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.

Doxazosine DOC Generici bevat lactose. Daarom dient het niet te worden toegediend aan personen met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of een glucose-galactose malabsorptie.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van doxazosine met een PDE-5 remmer kan leiden tot symptomatische hypotensie bij sommige patiënten (zie rubriek 4.4). Er zijn geen studies uitgevoerd met doxazosine

DOXAZOSINE DOC GENERICI 2 mg, tabletten

Module 1 : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

1.3.1.1 : Samenvatting van Productkenmerken

Datum: December 2016

Bladzijde: 4

formuleringen met verlengde afgifte.

Het grootste deel (98%) van plasma doxazosine is eiwitgebonden. In vitro gegevens van humaan plasma geven aan dat doxazosine geen effect heeft op de eiwitbinding van digoxine, warfarine, fenytoïne of indometacine.

Conventioneel doxazosine is in de klinische praktijk zonder enige interactie met thiazidediuretica, furosemide, beta-blokkers, niet-steroidale anti-inflammatoire middelen, antibiotica, orale hypoglycemische middelen, uricosurica en anticoagulantia toegediend. Echter, gegevens van formele interactiestudies zijn niet aanwezig.

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

In een open-label, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 22 gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde een enkelvoudige toediening van een 1 mg dosis doxazosine op dag 1 van een 4-daags regime van oraal cimetidine (400 mg tweemaal daags) in een 10% verhoging van de gemiddelde AUC van doxazosine en geen statistisch significante verschillen in gemiddelde C_{max} en gemiddelde halfwaardetijd van doxazosine. De 10% verhoging van de gemiddelde AUC voor doxazosine met cimetidine valt binnen de intersubject variatie (27%) van de gemiddelde AUC voor doxazosine met placebo.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor de indicatie hypertensie:

Zwangerschap

De veiligheid van doxazosine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld aangezien er geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met zwangere vrouwen bestaan. Doxazosine dient dan ook uitsluitend gebruikt te worden tijdens de zwangerschap als de potentiële voordelen opwegen tegen de mogelijke nadelen. Hoewel er geen teratogene effecten zijn waargenomen in dierproeven, werd een verminderde foetale overleving gezien bij dieren met een extreem hoge dosis (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Doxazosine is gecontraïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding, omdat het middel accumuleert in de melk van borstvoedinggevende ratten en er geen informatie beschikbaar is over de excretie van het middel in de melk van borstvoedinggevende vrouwen. Wanneer behandeling met doxazosine noodzakelijk is, moeten moeders stoppen met het geven van borstvoeding (zie rubriek 5.3).

Voor de indicatie goedaardige prostaatvergroting:

Deze rubriek is niet van toepassing.

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

De rijvaardigheid en het veilig omgaan met machines kunnen negatief worden beïnvloed, met name bij aanvang van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

DOXAZOSINE DOC GENERICI 2 mg, tabletten

Module 1 : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: December 2016

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 5

1.3.1.1 : Samenvatting van Productkenmerken

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd gedurende de behandeling met Doxazosine DOC Generici met de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

System Orgaan Klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Ademhalingsweginfectie, urineweginfectie				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					Leukopenie, thrombocytopenie	
Immuunsysteem aandoeningen			Allergische reactie			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Jicht, verhoogde eetlust, anorexia			
Psychische stoornissen			Agitatie, depressie, angst, slapeloosheid, nervositeit			
Zenuwstelselaandoeningen		Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn	Cerebrovasculair accident, hypoesthesie, syncope, tremor		Orthostatische duizeligheid, paresthesie	
Oogaandoeningen					Wazig zien	Intraoperatief floppy iris syndroom (zie Rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Duizeligheid	Tinnitus			
Hartaandoeningen		Hartkloppingen, tachycardie	Angina pectoris, hartinfarct		Bradycardie, cardiale aritmie	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, orthostatisc			Opvliegers	

DOXAZOSINE DOC GENERICI 2 mg, tabletten

Module 1 : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: December 2016

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 6

1.3.1.1 : Samenvatting van Productkenmerken

		he hypotensie				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Bronchitis, hoest, dyspnoe, rinitis	Neusbloeding		Bronchospasme	
Maagdarmsstelsel aandoeningen		Buikpijn, dyspepsie, droge mond, misselijkheid	Constipatie, winderigheid, braken, gastroenteritis, diarree			Verstoorde smaak
Lever- en gal-aandoeningen			Abnormale lever functie testen		Cholestase, hepatitis, geelzucht	
Huid- en onderhuidsaandoeningen		Jeuk	Huiduitslag		Urticaria alopecia, purpura	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn, myalgie	Arthralgie	Spierspasmen, spierzwakte		
Nier- en urinewegaandoeningen		Cystitis, urinaire incontinentie	Dysurie, mictiefrequentie, hematurie	Polyurie	Verhoogde diurese, mictieproblemen, nycturie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Impotentie		Gynecomastie, priapisme	Retrograde ejaculatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, pijn op de borst, griepachtige symptomen, perifeer oedeem	Pijn, gezichtsoedeem		Vermoeidheid, malaise	
Onderzoeken			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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

DOXAZOSINE DOC GENERICI 2 mg, tabletten

Module 1 : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

1.3.1.1 : Samenvatting van Productkenmerken

Datum: December 2016

Bladzijde: 7

Bij hypotensie als gevolg van een overdosering dient de patiënt onmiddellijk te gaan liggen, met het hoofd naar beneden. In individuele gevallen dienen zo nodig andere ondersteunende maatregelen te worden genomen. Aangezien doxazosine eiwitgebonden is, is dialyse niet zinvol.

Wanneer deze maatregel niet voldoende is, moet shock eerst worden behandeld met volume-expanders. Indien nodig moeten dan vasopressoren worden gebruikt. De nierfunctie dient onder controle gehouden te worden en zo nodig ondersteund te worden. Aangezien doxazosine eiwitgebonden is, is dialyse niet zinvol.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, alfa-adreno receptor antagonist, ATC-code: C02CA04.

Farmacotherapeutische categorie: urologica, alfa-adreno receptor antagonist, ATC-code: G04CA.

Doxazosine is een selectieve en competitieve antagonist van postsynaptische alfa-1-adrenerge receptoren.

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.

Tijdens de behandeling met doxazosine is regressie van linker ventrikel hypertrofie gemeld.

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.

In klinische studies is gebleken dat doxazosine een geringe verlaging van de plasmaconcentratie van triglyceriden, de totale cholesterol en de LDL-fractie veroorzaakt. Er is een geringe verhoging van de verhouding HDL/totaal cholesterol gezien (ongeveer 4 tot 13% van de oorspronkelijke waarde). De klinische betekenis van deze resultaten moet nog worden vastgesteld. Doxazosine verhoogt de gevoeligheid voor insuline bij patiënten met een verandering in het glucose metabolisme.

Het toedienen van doxazosine aan patiënten met een symptomatische BPH heeft een 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na oraal gebruik wordt doxazosine goed geabsorbeerd. De hoogste plasmaspiegels worden na 2 uur bereikt, en de absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 63%. Doxazosine wordt in sterke mate

DOXAZOSINE DOC GENERICI 2 mg, tabletten

Module 1 : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

1.3.1.1 : Samenvatting van Productkenmerken

Datum: December 2016

Bladzijde: 8

(circa 98%) aan plasma-eiwit gebonden. De plasma-eliminatie verloopt in twee fasen. De terminale halfwaardetijd bedraagt 16-30 uur, zodat éénmaal per dag kan worden gedoseerd. Doxazosine wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever en wordt voornamelijk via de ontlasting uitgescheiden (63-65%); hierin wordt minder dan 5% van de dosering als onveranderde doxazosine uitgescheiden. 6-Hydroxy-doxazosine is een krachtige en selectieve alfa-adrenerge receptorblokkerende stof en in de mens wordt 5% van de orale dosis in deze stof omgezet. Daarom draagt het in geringe mate bij aan het bloeddrukverlagende effect van doxazosine.

Farmacokinetisch onderzoek bij ouderen en bij patiënten met nierinsufficiëntie heeft geen belangrijke farmacokinetische verschillen aan het licht gebracht in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Er zijn slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van doxazosine bij patiënten met leverfunctiestoornissen en met betrekking tot de effecten van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het levermetabolisme beïnvloeden (zoals cimetidine). In een klinische studie met 12 patiënten met een milde leverfunctiestoornis bleek het oppervlak onder de concentratie-tijd curve (AUC) met 43% te zijn toegenomen en de klaring na een enkelvoudige orale dosis met 40% te zijn afgenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Doxazosine accumuleert in de moedermelk van ratten. Er is niets bekend over de uitscheiding van doxazosine in de melk van vrouwen die borstvoeding geven. Om deze redenen is het gebruik van doxazosine gecontra-indiceerd gedurende de periode van borstvoeding.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose, watervrije 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

DOXAZOSINE DOC GENERICI 2 mg, tabletten

Module 1 : ALGEMENE GEGEVENS

Datum: December 2016

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde: 9

1.3.1.1 : Samenvatting van Productkenmerken

PVC/PVDC-aluminium doordrukstrips 3 x 10 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

DOC Generici Srl
Via Turati 40
20121 Milaan
Italië

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

RVG 31675, tabletten 2 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 oktober 2004

Datum van hernieuwing van de vergunning: 25 Juli 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4: 15 december 2016