

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxazosin AAA-Pharma 4 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Retardtablette enthält 4 mg Doxazosin (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß, runde, bikonvexe Retardtablette mit der Prägung „DL“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- essentielle Hypertonie
- symptomatische Behandlung der benignen Prostatahyperplasie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Bei der Mehrzahl der mit Doxazosin AAA-Pharma behandelten Patienten ist eine Dosierung von 4 mg einmal täglich ausreichend. Bis zum Erreichen der optimalen Wirkung von Doxazosin AAA-Pharma kann es bis zu 4 Wochen dauern. Falls notwendig, kann die Dosierung entsprechend dem therapeutischen Ansprechen des Patienten nach diesem Zeitraum auf 8 mg Doxazosin einmal täglich erhöht werden.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 8 mg Doxazosin einmal täglich.

Doxazosin AAA-Pharma kann als Monotherapie zur Blutdruckkontrolle eingesetzt werden. Außerdem kann Doxazosin AAA-Pharma bei Patienten, die mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel allein nicht ausreichend eingestellt werden können, zusätzlich zu anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln wie einem Thiaziddiuretikum, Betablocker, Calciumantagonisten oder Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor angewendet werden.

Doxazosin kann bei normotensiven und hypertensiven Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie angewendet werden. Die Blutdruckveränderungen bei normotensiven Patienten mit benigner Prostatahyperplasie sind im Allgemeinen minimal. Bei Patienten mit Hypertonie und benigner Prostatahyperplasie werden beide Krankheitsbilder effektiv mit einer Doxazosin-Monotherapie behandelt. Wie bei anderen Arzneimitteln dieses Typs ist es gängige medizinische Praxis, den Patienten während der initialen Phase der Therapie zu überwachen. Bisher wurden mit Doxazosin keine Dosisfindungsstudien durchgeführt, das heißt, eine Wirkungssteigerung durch eine Erhöhung der Dosis auf 8 mg ist noch nicht belegt.

Ältere

Es gelten die normalen Dosierungsempfehlungen für Erwachsene.

Niereninsuffizienz

Da die Pharmakokinetik von Doxazosin bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert ist und es keine Hinweise gibt, dass Doxazosin eine bestehende eingeschränkte Nierenfunktion verschlechtert, gelten bei diesen Patienten die normalen Dosierungsempfehlungen.

Leberinsuffizienz

siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Doxazosin AAA-Pharma bei Kindern oder Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Doxazosin AAA-Pharma kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Retardtabletten sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden.

Die Retardtabletten dürfen weder gekaut, zerteilt noch zerstoßen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bezüglich der Anwendungsdauer ist eine bestimmte zeitliche Begrenzung nicht vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

Doxazosin AAA-Pharma ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Chinazoline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit anamnestisch bekannter gastrointestinaler oder ösophagealer Obstruktion oder verringertem Lumendurchmesser des Gastrointestinaltrakts
- bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die gleichzeitig eine Stauung der oberen Harnwege, einen chronischen Harnwegsinfekt oder Blasensteine aufweisen
- bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Vorgeschichte
- bei Patienten mit Hypotonie (nur für die Indikation benigne Prostatahyperplasie).

Doxazosin ist als Monotherapie kontraindiziert bei Patienten mit Überlaufblase oder mit Anurie mit oder ohne fortgeschrittenem Nierenversagen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Information für den Patienten

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Doxazosin AAA-Pharma als Ganzes geschluckt werden müssen. Die Retardtabletten dürfen weder gekaut, zerteilt noch zerstoßen werden.

In Doxazosin AAA-Pharma ist der Wirkstoff von einer inerten, nicht absorbierbaren Hülle umschlossen, die zur kontrollierten Freisetzung des Wirkstoffes über einen verlängerten Zeitraum entwickelt wurde. Nach der Passage durch den Gastrointestinaltrakt wird die leere Tablettenhülle ausgeschieden. Die Patienten sollten informiert werden, dass kein Anlass zur Sorge besteht, wenn sie gelegentlich Rückstände im Stuhl entdecken, die wie eine Tablette aussehen.

Verkürzte Darmpassagezeiten (z.B. nach einer chirurgischen Resektion) können eine unvollständige Resorption zur Folge haben. Angesichts der langen Halbwertszeit von Doxazosin ist die klinische Bedeutung dieser Tatsache unklar.

Bei Behandlungsbeginn

Im Zusammenhang mit den alfablockierenden Eigenschaften von Doxazosin kann es, speziell am Anfang der Therapie, bei Lagewechsel zu einem Blutdruckabfall kommen, der sich in Form von Schwindel und Schwächegefühl oder selten als Bewusstseinsverlust (Synkope) manifestiert. Es entspricht daher einem umsichtigen ärztlichen Handeln, den Blutdruck zu Beginn der Therapie zu beobachten, um das Risiko von Blutdruckabfällen bei Lagewechsel zu minimieren. Der Patient sollte angewiesen werden, zu Beginn der Doxazosintherapie Situationen zu meiden, bei denen Schwindel und Schwächegefühl zu einem Verletzungsrisiko führen könnten.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herzbeschwerden

Wie bei allen anderen vasodilatatorisch wirkenden Antihypertonika ohnehin üblich, sollte Doxazosin bei Patienten mit folgenden akuten Herzbeschwerden vorsichtig eingesetzt werden:

- Lungenödem durch Aorten- oder Mitralklappenstenose
- High-Output-Herzinsuffizienz
- Rechtsherzinsuffizienz durch Lungenembolie oder Herzbeutelerguss
- Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Wie bei allen Arzneimitteln, die vollständig über die Leber metabolisiert werden, sollte Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion besonders vorsichtig eingesetzt werden. Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung vorliegen, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Anwendung zusammen mit Phosphodiesterase-5 (PDE-5) -Hemmstoffen

Die gleichzeitige Gabe von PDE-5-Hemmstoffen (z.B. Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil) zusammen mit Doxazosin sollte mit Vorsicht erfolgen, da beide Wirkstoffe eine Vasodilatation bewirken und bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen können. Um das Risiko einer orthostatischen Hypotonie zu verringern wird empfohlen, dass die Behandlung mit einem PDE-5-Hemmstoff erst dann begonnen wird, wenn der Patient durch eine Alphablockertherapie hämodynamisch stabil ist. Weiterhin wird empfohlen, die Behandlung mit einem PDE-5-Hemmstoff mit der geringstmöglichen Dosis zu beginnen und einen Abstand von 6 Stunden zu der Einnahme von Doxazosin AAA_Pharma einzuhalten. Mit Retardformulierungen von Doxazosin wurden keine Studien durchgeführt.

Anwendung bei Patienten mit Kataraktoperation

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat während der Kataraktoperationen das „Intraoperative-Floppy- Iris-Syndrom“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) auf. Da auch bei Anwendung anderer Alpha-1-Blocker vereinzelt das Auftreten einer IFIS gemeldet wurde, kann ein Gruppeneffekt nicht ausgeschlossen werden. IFIS kann zu verstärkten Verfahrenskomplikationen während einer Kataraktoperation führen. Deshalb sollte der Kataraktchirurg vor der Operation darüber informiert werden, ob die Patienten aktuell Alpha-1-Blocker anwenden oder diese früher erhielten.

Priapismus

Bei Alpha-1-Blockern, wie z. B. Doxazosin, wurde im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung über Dauererektionen und Priapismus berichtet. Wenn ein Priapismus nicht umgehend behandelt wird, kann es zu einer Schädigung des Penisgewebes und dauerhaftem Potenzverlust kommen. Aus diesem Grund sollten betroffene Patienten umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Untersuchung auf Prostatakrebs

Prostatakarzinome können die gleiche Symptomatik verursachen, wie sie mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) einhergeht und die beiden Erkrankungen können gleichzeitig bestehen. Ein

Prostatakarzinom sollte daher ausgeschlossen werden, bevor eine Therapie mit Doxazosin zur Behandlung von BPH-Symptomen begonnen wird.

Natrium

Doxazosin AAA-Pharma enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Doxazosin zusammen mit PDE-5-Hemmstoffen (z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) kann bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Mit Retardformulierungen von Doxazosin wurden keine Studien durchgeführt.

Doxazosin liegt im Plasma größtenteils (98 %) in proteingebundener Form vor. *In-vitro*-Untersuchungen mit Humanplasma haben gezeigt, dass Doxazosin keine Wirkung auf die Proteinbindung von Digoxin, Warfarin, Phenytoin und Indometacin hat.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Doxazosin ein Substrat von Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) ist. Vorsicht ist geboten, wenn Doxazosin gleichzeitig mit einem starken CYP-3A4-Hemmer gegeben wird, z. B. Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin oder Voriconazol (siehe Abschnitt 5.2).

Doxazosin als Standardtablette wurde in der klinischen Praxis ohne unerwünschte Wechselwirkungen in Kombination mit Thiaziddiuretika, Furosemid, Betablockern, nichtsteroidalen Antirheumatika, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika und Antikoagulanzen verabreicht. Ergebnisse aus Interaktionsstudien liegen jedoch nicht vor.

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Alphablocker und anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

In einer offenen, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Probanden führte die Verabreichung einer Einzeldosis von 1 mg Doxazosin an Tag 1 eines 4-tägigen Behandlungsregimes mit oralem Cimetidin (400 mg zweimal täglich) zu einer 10%igen Erhöhung der durchschnittlichen AUC von Doxazosin bei keinen statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren C_{max} und der durchschnittlichen Halbwertszeit von Doxazosin. Der 10%ige Anstieg der durchschnittlichen AUC von Doxazosin zusammen mit Cimetidin liegt innerhalb der interindividuellen Variationsbreite (27 %) der durchschnittlichen AUC von Doxazosin zusammen mit Placebo.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da es keine entsprechenden und gut kontrollierten Studien während der Schwangerschaft gibt, ist die Sicherheit von Doxazosin AAA-Pharma während der Schwangerschaft nicht nachgewiesen. Daher sollte Doxazosin AAA-Pharma während der Schwangerschaft nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden. In tierexperimentellen Studien wurden zwar keine teratogenen Effekte gefunden, bei extrem hohen Dosen wurde jedoch im Tierversuch eine verminderte fötale Überlebensrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es hat sich gezeigt, dass der Übertritt von Doxazosin in die Muttermilch sehr gering ist (relative Dosis unter 1 %), dennoch sind nur limitierte Daten vom Menschen vorhanden. Ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden, deshalb sollte Doxazosin nur angewendet werden, wenn, nach Ansicht des Arztes, der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken übersteigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen kann beeinträchtigt sein, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Doxazosin AAA-Pharma.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$)

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$)	Sehr selten ($< 1/10\,000$)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		allergische Arzneimittelreaktionen			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, Gicht, gesteigerter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen		Ängstlichkeit, Depressionen, Schlaflosigkeit		Agitiertheit, Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Kopfschmerzen, Somnolenz	zerebrovaskuläre Ereignisse, Hypästhesien, Synkope, Tremor		lageabhängiger Schwindel, Parästhesien	
Augenerkrankungen				verschwommenes Sehen	IFIS (Intraoperative-Floppy-Iris-Syndrom; siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Tinnitus			
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie	Angina pectoris, Myokardinfarkt		Bradykardie, Herzrhythmusstörungen	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, lageabhängige Hypotonie			Flush	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis	Nasenbluten		Bronchospasmen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit	Obstipation, Durchfall, Blähungen, Erbrechen, Gastroenteritis	gastrointestinale Obstruktion		
Leber- und Gallenerkrankungen		veränderte Leberfunktionstests		Cholestase, Hepatitis, Ikterus	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Hautausschlag		Haarausfall, Purpura, Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen, Myalgie	Arthralgie		Muskelkrämpfe, Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Zystitis, Harninkontinenz	Dysurie, Hämaturie, Harndrang		Miktionsstörungen, Nykturie, Polyurie, gesteigerte Diurese	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz		Gynäkomastie, Priapismus	retrograde Ejakulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächegefühl, Brustschmerzen, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme	Schmerzen, Gesichtssödem		Erschöpfung, Unwohlsein	
Untersuchungen		Gewichtszunahme			

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Webseite: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wenn eine Überdosierung zu Hypotonie führt, sollte der Patient umgehend in eine liegende Position mit Kopftieflage gebracht werden. Weitere unterstützende Maßnahmen sollten, falls erforderlich, individuell durchgeführt werden. Da Doxazosin in hohem Maße in proteingebundener Form vorliegt, ist eine Dialyse nicht indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten
ATC-Code: C02CA04

Doxazosin AAA-Pharma bewirken durch selektive und kompetitive Blockade von postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren eine periphere Vasodilatation.

Bei Patienten mit symptomatischer benigner Prostatahyperplasie werden Urodynamik und Symptome durch die Gabe von Doxazosin verbessert. Dieser Effekt beruht auf selektiver Blockade der Alpha-1-Rezeptoren in der Muskulatur von Prostata und Blasenhal.

Bei Hypertonikern führt die Anwendung von Doxazosin zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks durch Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes. Diese Wirkung beruht wahrscheinlich auf der selektiven Blockade von vaskulären Alpha-1-Rezeptoren. Bei einmal täglicher Dosierung ist die Wirkung den ganzen Tag und noch 24 Stunden nach der Einnahme nachzuweisen.

Mit der Anfangsdosis wird bei den meisten Patienten eine ausreichende Blutdruckeinstellung erreicht. Bei Hypertonikern sind die Blutdruckwerte unter Doxazosin AAA-Pharma-Therapie im Liegen und Stehen ähnlich.

Bei Normotonikern zeigte Doxazosin, gegeben in Form der Standardtablette entsprechend dem empfohlenen Dosierungsschema, nur eine geringe bzw. gar keine Wirkung auf den Blutdruck. Im Gegensatz zu nicht selektiven Alpha-Rezeptoren-Blockern ist ein Eintreten von Toleranz bei Langzeittherapie mit Doxazosin nicht beobachtet worden. Gelegentlich wurden bei fortgesetzter Anwendung ein Anstieg der Plasmareninaktivität und Tachykardien beobachtet.

Doxazosin hat eine günstige Wirkung auf Blutfette mit einem geringeren Anstieg des Quotienten von HDL/Gesamtcholesterin (etwa 4 % bis 13 % Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert). Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse muss noch gezeigt werden.

Die Behandlung mit Doxazosin in Form der Standardtablette führte zur Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie.

Es gibt keine Placebo kontrollierten Studien zur Untersuchung der Auswirkung von Doxazosin auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität. Die vorläufigen Ergebnisse der ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) zeigten zwischen Doxazosin und der aktiven Vergleichssubstanz Chlortalidon keine Unterschiede im Hinblick auf die primären Studienendpunkte koronare Herzkrankheit mit letalem Ausgang/nicht letaler Myokardinfarkt oder Mortalität allgemein. Bei Chlortalidon handelt es sich um einen Wirkstoff, der in Placebo kontrollierten Studien erwiesenermaßen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senkt. Der Doxazosinarm der ALLHAT-Studie wurde abgebrochen, nachdem keine Überlegenheit von Doxazosin bezüglich des primären Studienendpunkts gefunden wurde und wegen einem um 25 % statistisch signifikant erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei den Patienten, die Doxazosin in Form der Standardtablette erhielten, im Vergleich zu Patienten, die mit dem Diuretikum Chlortalidon behandelt wurden. Dieses Ergebnis war hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass das Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Herzinsuffizienz im Doxazosinarm doppelt so hoch war wie im Diuretikumarm. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Doxazosin und dem Auftreten einer Herzinsuffizienz wurde nicht festgestellt.

Darüber hinaus verbessert Doxazosin die Insulinempfindlichkeit bei Patienten mit einer bestehenden Einschränkung.

Doxazosin in Form der Standardtablette hat keine ungünstigen Auswirkungen auf den Fett- und Glucosestoffwechsel und ist geeignet zur Anwendung bei Diabetikern und bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie.

Die Ansprechraten aus 2 Studien zur Wirksamkeit (mit insgesamt 630 behandelten Patienten) zeigten, dass Patienten, die mit 1 mg, 2 mg oder 4 mg Doxazosin in Form der Standardtablette eingestellt waren, ebenso gut mit Doxazosin AAA-Pharma eingestellt werden konnten.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation therapeutischer Dosen wird Doxazosin aus Doxazosin AAA-Pharma gut resorbiert; wobei die Plasmaspitzenkonzentrationen 8 bis 9 Stunden nach Einnahme erreicht werden. Maximale Plasmaspiegel entsprechen rund einem Drittel der Werte, die bei der gleichen Dosierung von Doxazosin in Form der Standardtablette erreicht werden. Die Minimalspiegel (Trough) nach 24 Stunden sind bei beiden Formen ähnlich hoch.

Die pharmakokinetischen Charakteristika von Doxazosin AAA-Pharma führen zu einem gleichmäßigeren Plasmakonzentrationsprofil.

Das Verhältnis von Maximal- zu Minimalspiegeln (Peak/Trough-Ratio) von Doxazosin AAA-Pharma ist etwa halb so groß wie das von Doxazosin in Form der Standardtablette.

Im Steady State war die relative Bioverfügbarkeit von Doxazosin aus Doxazosin AAA-Pharma im Verhältnis zur Standardtablette 54 % bei der 4-mg-Dosis und 59 % bei der 8-mg-Dosis.

Pharmakokinetische Studien mit Doxazosin bei älteren Patienten haben gezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zu jüngeren Patienten bestehen.

Biotransformation/Elimination

Basis für die einmal tägliche Gabe ist die biphasische Plasmaelimination und die terminale Halbwertszeit von 22 Stunden. Doxazosin unterliegt einer ausgeprägten Metabolisierung, weniger als 5 % werden unverändert ausgeschieden.

Pharmakokinetische Studien mit Doxazosin in Form der Standardtablette bei Patienten mit Niereninsuffizienz haben gezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zu Patienten mit normaler Nierenfunktion bestehen.

Es liegen nur in begrenztem Umfang Daten über den Einsatz bei Patienten mit Leberinsuffizienz und die Wirkung von Medikamenten mit bekanntem Einfluss auf den Leberstoffwechsel (z.B. Cimetidin) vor. In einer klinischen Studie mit 12 Patienten mit geringgradiger Leberinsuffizienz war die Fläche unter der Kurve (AUC) um 43 % erhöht und die scheinbare Clearance nach oraler einmaliger Applikation um 40 % vermindert.

Doxazosin liegt zu ungefähr 98 % in plasmaproteingebundener Form vor.

Doxazosin wird primär durch O-Demethylierung und Hydroxylierung metabolisiert. Doxazosin wird extensiv in der Leber metabolisiert. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass der Haupteliminationsweg über CYP 3A4 ist. CYP 2D6 und CYP 2C9 sind jedoch ebenfalls am Metabolismus beteiligt, aber in geringerem Maße.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche zur Sicherheitspharmakologie, Langzeittoxikologie, Genotoxizität, Kanzerogenität und gastrointestinalen Toleranz ergaben keine Hinweise auf ein spezielles Risiko für die Anwendung beim Menschen.

Obwohl tierexperimentelle Untersuchungen keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung ergeben haben, wurde bei Tieren mit Dosen, die etwa 300-mal höher waren als die empfohlene Höchstdosis beim Menschen, eine verringerte fetale Überlebensrate beobachtet.

Bei Versuchen mit Ratten zeigte sich nach oraler Einmalgabe von 1 mg/kg [^{14}C] - Doxazosin, dass Doxazosin in der Muttermilch mit maximal dem etwa 20-Fachen der mütterlichen Plasmakonzentration akkumuliert.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.6.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Macrogol

Mikrokristalline Cellulose
Povidon K 29-32
Butylhydroxytoluol (E321)
alpha-Tocopherol
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Dispersion 30 %
Hochdisperses Siliciumdioxid
Macrogol 1300-1600
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium.
Packungsgrößen: 28, 56, 98 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AAA-Pharma GmbH
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

59517.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.07.2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.09.2007

10. STAND DER INFORMATION

07.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig