

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxagamma 1, 1 mg
Doxagamma 2, 2 mg
Doxagamma 4, 4 mg
Doxagamma 8, 8 mg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Doxagamma 1 mg Tabletten

1 Tablette enthält 1,21 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 1 mg Doxazosin.

Doxagamma 2 mg Tabletten

1 Tablette enthält 2,43 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 2 mg Doxazosin.

Doxagamma 4 mg Tabletten

1 Tablette enthält 4,85 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 4 mg Doxazosin.

Doxagamma 8 mg Tabletten

1 Tablette enthält 9,70 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 8 mg Doxazosin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Doxagamma 1 mg Tabletten

1 Tablette enthält 38,41 mg Lactose (als Lactose Monohydrat).

Doxagamma 2 mg Tabletten

1 Tablette enthält 38,41 mg Lactose (als Lactose Monohydrat) und 0,08 mg Gelborange S (E110).

Doxagamma 4 mg Tabletten

1 Tablette enthält 76,83 mg Lactose (als Lactose Monohydrat) und 0,16 mg Gelborange S (E110).

Doxagamma 8 mg Tabletten

1 Tablette enthält 76,83 mg Lactose (als Lactose Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Doxagamma 1 mg Tabletten

Weiß bis cremefarbene Tabletten, mit einer Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „1“ auf der anderen Seite

Doxagamma 2 mg Tabletten

Hellorange bis rosa Tabletten, mit einer Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „2“ auf der anderen Seite

Doxagamma 4 mg Tabletten

Hellorange bis rosa Tabletten, mit einer Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „4“ auf der anderen Seite

Doxagamma 8 mg Tabletten

Weiß bis cremefarbene Tabletten, mit beidseitiger Kreuzbruchkerbe und der Prägung „WP8“ auf einer Seite

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxagamma ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Zu Beginn der Behandlung wird 1 mg Doxazosin einmal täglich eingenommen. In Abhängigkeit von der Wirksamkeit kann die Dosis individuell bei Bedarf jeweils nach 1-2 Wochen auf 2 mg Doxazosin einmal täglich, dann auf 4 mg Doxazosin einmal täglich und schließlich auf 8 mg Doxazosin einmal täglich gesteigert werden.

Die Darreichungsform von 8 mg Doxazosin ist aufgrund ihres hohen Wirkstoffgehalts nicht für den Therapiebeginn geeignet.

Die durchschnittliche Tagesdosis für die Erhaltungstherapie beträgt 2 bis 4 mg Doxazosin einmal täglich.

Die maximale Tagesdosis von Doxazosin beträgt 16 mg.

Als Vorschlag für den Therapiebeginn kann folgendes Dosierungsschema empfohlen werden:

- | | |
|----------------------|----------------|
| 1. - 8. Tag morgens | 1 mg Doxazosin |
| 9. - 14. Tag morgens | 2 mg Doxazosin |

Anschließend individuelle Einstellung auf die erforderliche Erhaltungsdosis.

Hierfür stehen auch Tabletten mit 2 mg, 4 mg und 8 mg Doxazosin zur Verfügung.

Ältere

Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin bei älteren Patienten unverändert sind, wird allgemein die Anwendung der normalen Dosierungen empfohlen. Die Dosis sollte jedoch so niedrig wie möglich gehalten werden und eine Dosissteigerung nur unter genauer Beobachtung vorgenommen werden.

Niereninsuffizienz Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert sind und es keinen Hinweis darauf gibt, dass Doxazosin eine bestehende Niereninsuffizienz verschlimmert, wird allgemein die Anwendung der normalen Dosierungen empfohlen. Die Dosis sollte jedoch so niedrig wie möglich gehalten werden und eine Dosissteigerung nur unter genauer Beobachtung vorgenommen werden. Doxazosin unterliegt einer starken Proteinbindung. Daher kann es durch Dialyse nicht eliminiert werden.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Doxazosin besonders vorsichtig dosiert werden. Bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxagamma bei Kindern oder Jugendlichen sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Die Tabletteneinnahme soll mit ausreichend Flüssigkeit erfolgen. Die Dauer der Anwendung wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

Doxagamma ist kontraindiziert

- Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und anderen Chinazolin (z. B. Prazosin, Terazosin), den Farbstoff Gelborange S (E110) (für Doxagamma 2 mg und 4 mg) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Vorgeschichte
- Bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die gleichzeitig eine Stauung der oberen Harnwege, einen chronischen Harnwegsinfekt oder Blasensteine aufweisen.

Doxazosin ist als Monotherapie bei Patienten mit Überlaufblase oder Anurie mit oder ohne progressive renale Insuffizienz kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit Hypotonie oder anamnestisch bekannter orthostatischer Dysregulation.

Bei Behandlungsbeginn

Im Zusammenhang mit den alpha-blockierenden 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 Doxazosin-Therapie Situationen zu meiden, bei denen Schwindel und Schwächegefühl zu einem Verletzungsrisiko führen könnten.

Bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten oder die mit Diuretika behandelt werden, ist das Risiko von Kreislaufstörungen insbesondere bei Lagewechsel erhöht.

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 Perikarderguss
- Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck

Bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit kann ein zu rascher oder zu starker Blutdruckabfall zu einer Verschlechterung der Angina pectoris Beschwerden führen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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 einzuhalten.

Anwendung bei Patienten mit Kataraktoperation

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat während 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 eines 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.

Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, 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 oder Vardenafil) kann bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

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 (unretardiert) wurde in der klinischen Praxis ohne unerwünschte Wechselwirkungen in Kombination mit Thiaziddiuretika, Furosemid, Betablockern, 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 $C_{\max}$ oder 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.

Folgende Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von Doxazosin und den nachfolgend genannten Arzneimitteln bzw. Substanzen auftreten.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin kann verstärkt werden durch

- Vasodilatoren und Nitrate

Die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin kann abgeschwächt werden durch

- nichtsteroidale Antirheumatika und Östrogene
- Sympathomimetika

Doxazosin kann die Wirkung von Dopamin, Ephedrin, Epinephrin, Metaraminol, Methoxamin und Phenylephrin auf Blutdruck und Gefäße abschwächen.

Doxazosin kann die Plasma-Renin-Aktivität und die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure im Harn erhöhen. Dies ist bei der Interpretation von Labordaten zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da es keine entsprechenden und gut kontrollierten Studien während der Schwangerschaft gibt, ist die Sicherheit von Doxazosin während der Schwangerschaft nicht nachgewiesen. Daher sollte eine Anwendung von Doxazosin während einer Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. 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 limitiert 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 Doxagamma.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Doxazosin können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100 < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000 < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Zu Beginn der Behandlung und insbesondere bei zu hoher Dosierung oder bei erneuter Einnahme nach kurzer Einnahmepause können Symptome einer orthostatischen Dysregulation und Synkopen auftreten. Dies kann auch auftreten, wenn die Therapie nach einer kurzen Unterbrechung wieder aufgenommen wird.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie, Thrombozytopenie, Erythrozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Arzneimittelreaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Gicht, gesteigerter Appetit, Anorexie, Hypokaliämie, Durstgefühl

Selten: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Agitiertheit, Depressionen, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Apathie, Erregtheit

Gelegentlich: zerebrovaskuläre Ereignisse, Hypästhesien, Synkope, Tremor, Geschmackstörungen, Alpträume, Gedächtnisverlust, emotionale Labilität

Selten: lageabhängiger Schwindel, Parästhesien

Augenerkrankungen

Häufig: Akkommodationsstörungen

Gelegentlich: abnormer Tränenfluss, Photophobie

Selten: Verschwommensehen

Nicht bekannt: IFIS (Intraoperatives Floppy Iris Syndrom, siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen, Tachykardie

Gelegentlich: Angina pectoris, Myokardinfarkt, Arrhythmien, , periphere Ischämie

Sehr selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie, lageabhängige Hypotonie, Ödeme

Selten: Durchblutungsstörungen der Hirngefäße

Sehr selten: Hitzewallungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis, verstopfte Nase

Gelegentlich: Epistaxis, Bronchospasmus, Pharyngitis

Selten: Kehlkopfödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit
Gelegentlich: Flatulenz, Erbrechen, Gastroenteritis, Diarrhoe .
Selten: Magenschmerzen,

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: abnorme Leberfunktionstests, Ikterus
Sehr selten: Cholestase, Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus
Gelegentlich: Hautausschlag, Alopezie
Selten: Purpura
Sehr selten: Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Myalgie
Gelegentlich: Arthralgien, Muskelschwäche, Muskelsteifigkeit

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Zystitis, Harninkontinenz, erhöhte Miktionsfrequenz, verstärkter Harndrang
Gelegentlich: Dysurie, Hämaturie, Miktionsstörungen
Selten: Polyurie
Sehr selten: gesteigerte Diurese, Nykturie, Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Plasma

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Ejakulationsstörungen
Gelegentlich: Impotenz
Selten: Priapismus
Sehr selten: Gynäkomastie, retrograde Ejakulation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Brustschmerzen, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme, Müdigkeit
Gelegentlich: Schmerzen, Gesichtsoedem, generalisierte Ödeme, Flush, Blässe
Selten: verringerte Körpertemperatur bei älteren Patienten.
Sehr selten: Erschöpfung, Unwohlsein

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme

Doxagamma 2 mg Tabletten/Doxagamma 4 mg Tabletten zusätzlich

Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Doxazosin führt in der Regel zu Hypotonie, unter Umständen verbunden mit Synkopen. Bei Hypotonie infolge einer Überdosierung sollte in erster Linie das kardiovaskuläre System stabilisiert werden. Zur Normalisierung von Blutdruck und Herzfrequenz sollte der Patient auf dem Rücken in Kopftieflage gebracht werden. Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, sollte ein Schock zuerst mit Volumenexpandern behandelt werden. Wenn nötig kann anschließend ein Vasopressor gegeben werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und, falls erforderlich, unterstützt werden. Da Doxazosin im Plasma vorwiegend proteingebunden vorliegt, ist eine Dialyse als Therapiemaßnahme nicht indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensivum, ATC-Code: C02CA04

Doxazosin bewirkt durch selektive und kompetitive Blockade von postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren eine periphere Vasodilatation. Die Anwendung von Doxazosin bei Hypertonikern führt zur Senkung des Blutdrucks durch Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes.

Bei einer einmal täglichen Dosierung ist die Wirkung noch 24 Stunden nach der Einnahme nachzuweisen. Nach Therapiebeginn kommt es zu einer allmählichen Senkung des Blutdrucks, orthostatische Reaktionen können auftreten. Die maximale Blutdrucksenkung wird normalerweise 2 bis 6 Stunden nach der Tabletteneinnahme erzielt. Bei Hypertonikern sind die Blutdruckwerte unter Doxazosintherapie im Liegen und im Stehen ähnlich.

Eine Toleranzentwicklung bezüglich der antihypertensiven Wirkung wurde bei Langzeittherapie mit Doxazosin bisher nicht beobachtet. Gelegentlich kommt es bei fortgesetzter Anwendung zum Anstieg der Plasmareninaktivität und zu Tachykardien.

In klinischen Studien bewirkte Doxazosin eine geringe Reduktion der Plasmakonzentrationen von Triglyceriden und Gesamtcholesterin, auch der LDL-Fraktion. Ein geringer Anstieg des Quotienten von HDL/Gesamtcholesterin (etwa 4% bis 13% Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert) wurde beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse muss noch gezeigt werden.

Die Zwischenauswertung der ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial) zeigte, dass das Risiko für eine schwerwiegende Herzinsuffizienz bei mit Doxazosin behandelten Bluthochdruckpatienten mit mindestens einem weiteren KHK-Risikofaktor im Vergleich zu den mit Chlorthalidon behandelten Patienten etwa doppelt so hoch war. Außerdem war bei diesen Patienten das Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Komplikationen um 25% höher als in der Gruppe der Chlorthalidonpatienten.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Doxazosin-Arm der ALLHAT-Studie abgebrochen. Unterschiede im Hinblick auf die Mortalität waren zu diesem Zeitpunkt nicht vorhanden. Die Ergebnisse sind noch nicht abschließend ausgewertet.

Unter Behandlung mit Doxazosin konnte eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie festgestellt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation wird Doxazosin gut resorbiert, wobei die Plasmaspitzenkonzentrationen nach 2 Stunden erreicht werden.

Biotransformation/Elimination

Die Plasmaelimination verläuft biphasisch, die terminale Halbwertszeit beträgt 22 Stunden und ermöglicht somit eine tägliche Einmalgabe.

Doxazosin wird hauptsächlich metabolisiert, weniger als 5% werden unverändert ausgeschieden).

Studien bei Patienten mit Niereninsuffizienz haben keine relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zu Patienten mit normaler Nierenfunktion gezeigt.

Es liegen nur in begrenztem Umfang Daten über den Einsatz bei Patienten mit Leberinsuffizienz und die Wirkung von Arzneimitteln mit bekanntem Einfluss auf den Leberstoffwechsel (z. B. Cimetidin) vor. In einer klinischen Studie mit 12 Personen mit mäßiggradiger Leberinsuffizienz war nach oraler einmaliger Applikation von Doxazosin die Fläche unter der Kurve (AUC) um 43% erhöht und die scheinbare Clearance um 40% vermindert. Wie bei allen Arzneimitteln, die vollständig über die Leber metabolisiert werden, sollte die Anwendung von Doxazosin bei Patienten mit gestörter Leberfunktion mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

98,3% des Doxazosin im Plasma liegen in proteingebundener Form vor.
Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 65%.

Doxazosin wird primär über 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Doxagamma 2 mg Tabletten/Doxagamma 4 mg Tabletten zusätzlich

Für Doxagamma® 2 und Doxagamma® 4 zusätzlich:

Farbstoff: Gelborange S (E110).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Al Blisterpackungen mit 20, 50, 100 Tabletten.

Klinikpackungen mit 500 (10x50) Tabletten.

Doxagamma 8 mg Tabletten zusätzlich

Bündelpackungen mit 100 (2x50) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24

71034 Böblingen

Tel.: 07031/6204-0

Fax: 07031/6204-31

E-Mail: info@woerwagpharma.com

Mitvertrieb

AAA-Pharma GmbH

Flugfeld-Allee 24

71034 Böblingen

E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Doxagamma 1 mg Tabletten: 43163.00.00

Doxagamma 2 mg Tabletten: 43163.01.00

Doxagamma 4 mg Tabletten: 43163.02.00

Doxagamma 8 mg Tabletten: 43163.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. September 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Juni 2004, 15. Februar 2005 (Doxagamma 8)

10. STAND DER INFORMATION

10.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig