

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxazosin – 1 A Pharma 4 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 4 mg Doxazosin (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit Markierung „DL“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Essentielle Hypertonie
- Symptomatische Behandlung der benignen Prostatahyperplasie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten müssen als Ganzes mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden. Die Patienten sollten die Tabletten weder zerkauen, teilen noch zerstoßen (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 8 mg Doxazosin 1-mal täglich.

Essentielle Hypertonie

Die anfängliche Dosis ist 4 mg Doxazosin 1-mal täglich. Bis zum Erreichen des optimalen Effekts können bis zu 4 Wochen vergehen. Die Dosierung kann auf 8 mg Doxazosin 1-mal täglich erhöht werden, abhängig vom Ansprechen des Patienten.

Doxazosin kann als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen Arzneimittel, wie Thiazid-Diuretika, beta-Adrenozeptor-blockierende Arzneimittel, Calciumantagonisten oder ACE-Hemmern angewendet werden.

Symptomatische Behandlung der benignen Prostatahyperplasie

Die anfängliche Dosis ist 4 mg Doxazosin 1-mal täglich. Die Dosierung kann auf 8 mg Doxazosin 1-mal täglich erhöht werden, abhängig vom Ansprechen des Patienten.

Doxazosin kann bei hypertensiven oder normotensiven Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) 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 Retardtabletten keine Dosisfindungsstudien durchgeführt, das heißt, eine Wirkungssteigerung durch eine Erhöhung der Dosis (bis zu 8 mg) ist noch nicht belegt.

Ältere Patienten

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Doxazosin sollte bei Patienten mit Hinweisen auf eine eingeschränkte Leberfunktion mit besonderer Vorsicht gegeben werden. Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung vorliegen, wird die Anwendung von Doxazosin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Doxazosin bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen.

Bezüglich der Anwendungsdauer ist eine bestimmte zeitliche Begrenzung nicht vorgesehen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Doxazosin ist kontraindiziert bei

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

Doxazosin ist kontraindiziert als Monotherapie bei Patienten mit Überlaufblase oder Anurie mit oder ohne progressiver Niereninsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Informationen für den Patienten

Die Patienten sollen informiert werden, dass die Doxazosin Retardtabletten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, geteilt oder zerstoßen werden sollen.

Bei einigen Retardformulierungen ist der Wirkstoff von einer inaktiven, 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“ Tablette ausgeschieden. Die Patienten sollen dahingehend unterrichtet werden, dass wenn sie im Stuhl Überbleibsel beobachten, die wie eine Tablette aussehen, nicht besorgt sein müssen.

Abnormale kurze Verweilzeit im Gastrointestinaltrakt (z. B. aufgrund chirurgischer Entfernung) kann zu einer unzureichenden Absorption führen. Angesichts der langen Halbwertszeit von Doxazosin ist die klinische Bedeutung hiervon unklar.

Orthostatische Hypotonie / Synkope

Therapiebeginn

Vor allem zu Beginn der Therapie kann es im Zusammenhang mit den alpha-blockierenden Eigenschaften von Doxazosin zu einer orthostatischen Hypotonie kommen, die sich als Schwindel und Schwächegefühl, in seltenen Fällen auch durch Bewusstlosigkeit (Synkope) äußert. Es wird daher empfohlen, bei Behandlungsbeginn den Blutdruck zu überwachen, um das Risiko möglicher Nebenwirkungen zu verringern. Die Patienten sollten angewiesen werden, bei Einleitung der Therapie mit Doxazosin Situationen zu vermeiden, bei denen es zu Verletzungen kommen könnte, sollten Schwindel oder Schwächegefühl auftreten.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herzerkrankungen

Wie bei allen anderen Antihypertonika mit vasodilatatorischen Eigenschaften wird bei der Gabe von Doxazosin an Patienten mit folgenden akuten Herzerkrankungen zur Vorsicht geraten:

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Wie jeder andere Wirkstoff, der vollständig über die Leber metabolisiert wird, sollte Doxazosin mit besonderer Vorsicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verabreicht werden. Da im Hinblick auf Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen vorliegen, wird eine Anwendung bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Anwendung mit PDE-5-Hemmern

Die gleichzeitige Gabe von Doxazosin mit Phosphodiesterase-5-(PDE-5)-Hemmern (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) sollte mit Vorsicht erfolgen, da beide Wirkstoffe vasodilatatorische Wirkungen haben und bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen können. Um das Risiko einer orthostatischen Hypertonie zu verringern, wird empfohlen die Behandlung mit PDE-5-Hemmern erst zu beginnen, wenn der Patient durch eine Therapie mit Alphablockern hämodynamisch stabilisiert ist.

Außerdem wird empfohlen die Behandlung mit einem PDE-5-Hemmer mit der niedrigsten möglichen Dosis zu beginnen und einen zeitlichen Abstand von 6 Stunden nach der Einnahme von Doxazosin einzuhalten. Mit retardierten Formulierungen von Doxazosin wurden keine Studien durchgeführt.

Anwendung bei Patienten, die sich aufgrund eines grauen Stars (Katarakt) einer Augenoperation unterziehen müssen

Das Auftreten des „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Small Pupil Syndrome) wurde bei der Durchführung von Kataraktoperationen bei einigen Patienten beobachtet, die mit Tamsulosin behandelt wurden oder zuvor behandelt worden waren. Da auch bei der Anwendung anderer Alpha-1-Blocker vereinzelt das Auftreten eines IFIS gemeldet wurde, kann ein Klasseneffekt nicht ausgeschlossen werden. Da IFIS zu erhöhten Verfahrenskomplikationen während einer Kataraktoperation führen kann, sollte der Augenoperateur vor einer Operation über eine aktuelle oder frühere Therapie mit Alpha-1-Blockern informiert werden.

Priapismus

Bei Alpha-1-Blockern, einschließlich Doxazosin, wurde im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung über Dauererektion und Priapismus berichtet. In dem Fall, dass eine Erektion länger als 4 Stunden anhält, sollten betroffene Patienten umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Wenn ein Priapismus nicht umgehend behandelt wird, kann es zu einer Schädigung des Penisgewebes und dauerhaftem Potenzverlust kommen.

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

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-Hemmern kann bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Mit retardierten Formulierungen von Doxazosin wurden keine Studien durchgeführt.

Doxazosin ist stark an Plasmaproteine gebunden (98 %). In-vitro-Untersuchungen mit Humanplasma haben gezeigt, dass Doxazosin keine Wirkung auf die Proteinbindung von Digoxin, Warfarin, Phenytoin oder 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).

Schnell freisetzendes Doxazosin wurde mit Thiaziddiuretika, Furosemid, Betablockern, nicht-steroidalen Antirheumatika, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika und Antikoagulanzen verabreicht, ohne dass Wechselwirkungen auftraten. Es liegen jedoch keine formalen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien vor.

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Alphablocker und anderer Antihypertonika.

In einer offenen, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Probanden führte die Gabe einer Einzeldosis von 1 mg Doxazosin am Tag 1 einer 4-tägigen Behandlung mit oralem Cimetidin (400 mg 2-mal täglich) zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Doxazosin um 10 %, aber zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren C_{max} oder der mittleren Halbwertszeit von Doxazosin. Der 10%ige Anstieg der mittleren AUC für Doxazosin mit Cimetidin liegt innerhalb interindividueller Variationen (27 %) der mittleren AUC für Doxazosin mit Placebo.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Indikation Hypertonie

Schwangerschaft

Da es keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien an Schwangeren gibt, ist die Sicherheit von Doxazosin während der Schwangerschaft nicht nachgewiesen. Daher sollte Doxazosin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko überwiegt. Obwohl Tierstudien keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung ergaben, wurden bei Tieren unter extrem hohen Dosen verminderte Überlebensraten der Feten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Die Ausscheidung von Doxazosin in die Muttermilch ist nachweislich sehr gering (mit einer relativen Dosis von 1% für den Säugling), allerdings sind die humanen Daten sehr limitiert. Ein Risiko für das Neugeborene oder den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden und deshalb sollte Doxazosin nur angewendet werden, wenn nach Meinung des Arztes der potentiellen Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Für die Indikation benigne Prostatahyperplasie

Dieser Abschnitt ist nicht zutreffend (wird nur Männern verschrieben).

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

Die Fähigkeit zur Ausübung von Tätigkeiten, wie z. B. das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Fahrzeugen, kann beeinträchtigt sein, insbesondere bei Behandlungsbeginn mit Doxazosin.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$)
Sehr selten	($< 1/10000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

System-Organ-Klasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	häufig	Atemwegsinfektion, Harnwegsinfekt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gelegentlich	Anorexie, Gicht, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich	Ängstlichkeit, Depressionen, Schlaflosigkeit
	sehr selten	Agitiertheit, Nervosität

System-Organ-Klasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Benommenheit, Kopfschmerzen, Somnolenz
	gelegentlich	zerebrovaskuläre Ereignisse, Hypästhesie, Synkope, Tremor
	sehr selten	lageabhängiger Schwindel, Parästhesien
Augenerkrankungen	sehr selten	Verschwommensehen
	nicht bekannt	Intraoperatives-Floppy-Iris-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	häufig	Schwindel
	gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	häufig	Palpitationen, Tachykardie
	gelegentlich	Angina pectoris, Myokardinfarkt
	sehr selten	Bradykardie, Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen	häufig	Hypotonie, lageabhängige Hypotonie
	sehr selten	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis
	gelegentlich	Nasenbluten
	sehr selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit
	gelegentlich	Obstipation, Diarrhö, Blähungen, Erbrechen, Gastroenteritis
	selten	gastrointestinale Obstruktion
Leber- und Gallenerkrankungen	gelegentlich	anormale Leberfunktionstests
	sehr selten	Cholestase, Hepatitis, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig	Pruritus
	gelegentlich	Hautausschlag
	sehr selten	Haarausfall, Purpura, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Rückenschmerzen, Myalgie
	gelegentlich	Arthralgie
	sehr selten	Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Zystitis, Harninkontinenz
	gelegentlich	Dysurie, Hämaturie, Miktionshäufigkeit
	sehr selten	Miktionsbeschwerden, Nykturie, Polyurie, gesteigerte Diurese
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Impotenz
	sehr selten	Gynäkomastie, Priapismus
	nicht bekannt	retrograde Ejakulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Schwächegefühl, Brustschmerzen, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme
	gelegentlich	Schmerzen, Gesichtswater
	sehr selten	Erschöpfung, Unwohlsein
Untersuchungen	gelegentlich	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
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Führt eine Überdosierung zu einer Hypotonie, sollte der Patient sofort auf dem Rücken in Kopftieflage gebracht werden. Andere unterstützende Maßnahmen sollten ergriffen werden, wenn dies in Einzelfällen angebracht erscheint. Da Doxazosin stark an Proteine gebunden ist, ist eine Dialyse nicht indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Hypertonie

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

Die Gabe von Doxazosin an hypertensive Patienten verursacht eine klinisch signifikante Senkung des Blutdrucks durch eine Reduktion des systemischen vaskulären Widerstandes. Diese Wirkung soll auf einer selektiven Blockade des Alpha-1-Rezeptors im Gefäßsystem beruhen. Mit einer einmal täglichen Dosis hält die klinisch signifikante Senkung des Blutdrucks den ganzen Tag bis zu 24 Stunden an. Der Blutdruck ist bei der Mehrheit der Patienten nach der Initialdosis unter Kontrolle. Bei Patienten mit Hypertonie war die Blutdrucksenkung während der Behandlung mit Doxazosin in sitzender und stehender Position ähnlich.

Bei Normotonikern zeigte Doxazosin, gegeben in Form der schnell freisetzenden Tablette 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 Retardtabletten nicht beobachtet worden. Gelegentlich wurden bei fortgesetzter Anwendung ein Anstieg der Plasmareninaktivität und Tachykardien beobachtet.

Die Ansprechraten aus 2 Studien zur Wirksamkeit (mit insgesamt 630 Doxazosin-behandelten Patienten) zeigten, dass Patienten, die mit 1 mg, 2 mg oder 4 mg schnell freisetzendem Doxazosin eingestellt waren, ebenso gut mit Doxazosin 4 mg Retardtabletten eingestellt werden konnten.

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

Bei der Behandlung mit schnell freisetzendem Doxazosin zeigte sich eine Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie. Es wurden keine placebokontrollierten Studien zur Auswirkung von Doxazosin auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität durchgeführt. Die Zwischenauswertung der „Antihypertensive and Lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial“ (ALLHAT-Studie) zeigte, dass das Risiko für eine schwerwiegende Herzinsuffizienz bei mit Doxazosin-behandelten Bluthochdruckpatienten mit mindestens einem weiteren KHK-Risikofaktor im Vergleich zu den mit Chlortalidon-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 Chlortalidonpatienten. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Doxazosinarm der ALLHAT-Studie abgebrochen.

Unterschiede im Hinblick auf die Mortalität waren zu diesem Zeitpunkt nicht vorhanden. Verschiedene Faktoren könnten jedoch die Ergebnisse beeinflusst haben, wie z. B. unterschiedliche Senkung des systolischen Blutdrucks sowie Absetzen von Diuretika bei den Patienten der Doxazosin-Gruppe vor Studienbeginn. Die Ergebnisse wurden noch nicht abschließend ausgewertet.

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

Schnell freisetzendes Doxazosin hat keine ungünstigen Auswirkungen auf den Fett- und Glucosestoffwechsel und ist geeignet zur Behandlung bei Patienten mit Diabetes und Patienten mit benigner Prostatahyperplasie.

Prostatahyperplasie

Bei Patienten mit Benigner Prostatahyperplasie werden Urodynamik und die Symptome durch Doxazosin verbessert. Dieser Effekt ist Folge der selektiven Blockade von Alpha-1-Rezeptoren in der Muskulatur von Prostata und Blasen Hals.

Bei den meisten Patienten mit Prostatahyperplasie ist die Initialdosis zur Kontrolle der Symptome ausreichend. Doxazosin ist ein wirksamer Blocker des 1A-Subtypes der Alpha-Adrenozeptoren, die mehr als 70 % der adrenergen Subtypen in der Prostata ausmachen.

Bei normotensiven Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) hat Doxazosin innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs nur eine geringe oder keine Wirkung auf den Blutdruck.

Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien (mit insgesamt 1.317 mit Doxazosin-behandelten Patienten) sind nur mit Patienten mit einem Ausgangs-IPSS-Wert von 12 oder höher und einer maximalen Harnflussrate unter 15 ml/Sekunde durchgeführt worden. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die mit 1 mg, 2 mg oder 4 mg schnell freisetzendem Doxazosin eingestellt waren, ebenso gut mit Doxazosin 4 mg Retardtabletten eingestellt werden können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation therapeutischer Dosen wird Doxazosin aus Retardtabletten gut resorbiert, wobei die Spitzenkonzentrationen im Blut allmählich nach 8 bis 9 Stunden nach Einnahme erreicht werden. Plasmaspitzen Spiegel entsprechen rund einem Drittel der Werte, die bei derselben Dosierung von Doxazosin in Form der schnell freisetzenden Tabletten erreicht werden. Die Talspiegel (Trough) nach 24 Stunden sind bei beiden Formen ähnlich.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin Retardtabletten führen zu einem gleichmäßigeren Plasmakonzentrationsprofil.

Das Verhältnis von Spitzen- zu Talspiegeln (Peak/Trough-Ratio) von Doxazosin-Retardtabletten ist weniger als halb so groß wie das von schnell freisetzenden Doxazosin-Tabletten.

Im Steady State war die relative Bioverfügbarkeit von Doxazosin aus Retardtabletten im Verhältnis zu schnell freisetzenden Formen 54 % bei der 4-mg-Dosis und 59 % bei der 8-mg-Dosis.

Verteilung

Doxazosin ist zu etwa 98 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation/Elimination

Die Plasmaelimination verläuft biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 22 Stunden und ermöglicht so die einmal tägliche Gabe. Doxazosin unterliegt einer ausgeprägten Metabolisierung, weniger als 5 % werden als unveränderte Substanz ausgeschieden.

Doxazosin wird hauptsächlich 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.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Niereninsuffizienz

Pharmakokinetische Studien mit schnell freisetzendem Doxazosin bei Patienten mit Niereninsuffizienz haben gezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zu Patienten mit normaler Nierenfunktion bestehen.

Leberinsuffizienz

Es liegen nur in begrenztem Umfang Daten über Patienten mit Leberinsuffizienz und die Wirkungen von Arzneimitteln mit bekanntem Einfluss auf den Leberstoffwechsel (z. B. Cimetidin) vor. In einer klinischen Studie mit 12 Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz war die AUC um 43 % erhöht und die scheinbare Clearance nach oraler Gabe um 40 % vermindert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Gentoxizität, Kanzerogenität und gastrointestinalen Toleranz ergaben auf der Basis konventioneller Tierversuche kein spezielles Risiko für den 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.

Studien an säugenden Ratten, die eine orale Einmalgabe von 1 mg/kg [2-¹⁴C]-

Doxazosin erhielten, zeigten eine Akkumulation von Doxazosin in der Muttermilch mit einer maximalen Konzentration von etwa dem 20-fachen der mütterlichen Plasmakonzentration.

Siehe Abschnitt 4.6 für weitere Informationen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Butylhydroxytoluol (E321)
- Mikrokristalline Cellulose
- Macrogol 200
- Macrogol 900
- Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)
- Povidon K30
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- all-rac-alpha-Tocopherol (E307)
- Macrogol 1300-1600
- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30 %
- Siliciumdioxid-Hydrat
- 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

Die Retardtabletten sind verpackt in PVC/PVDC//Aluminiumblister: 28, 30, 50, 56, 98 oder 100 Retardtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

65053.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

7. Februar 2007

Datum der Verlängerung der Zulassung

27. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig