

## **Fachinformation**

### **1. Bezeichnung des Arzneimittels**

**Doxazosin Heumann 4 mg Retardtabletten**

### **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Eine Retardtablette enthält 4,85 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 4 mg Doxazosin.

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**

Doxazosin Heumann ist angezeigt zur Behandlung

- der essentiellen Hypertonie
- der klinischen Symptome der benignen Prostatahyperplasie

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

##### **Dosierung**

##### Essentielle Hypertonie

Bei der Mehrzahl der mit Doxazosin Heumann behandelten Patienten ist eine Dosierung von 4 mg einmal täglich ausreichend. Bis zum Erreichen der optimalen Wirkung von Doxazosin Heumann 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 Heumann kann als Monotherapie zur Blutdruckkontrolle eingesetzt werden. Außerdem kann Doxazosin Heumann 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.

##### Symptomatische Behandlung der Prostatahyperplasie

Erwachsene:

Die Behandlung wird mit 4 mg Doxazosin einmal täglich begonnen. Falls notwendig, kann die Dosierung entsprechend dem therapeutischen Ansprechen des Patienten auf 8 mg Doxazosin einmal täglich erhöht werden.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 8 mg einmal täglich.

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 für diese Indikation mit Doxazosin keine Dosisfindungsstudien durchgeführt, das heißt, eine Wirkungssteigerung durch eine Erhöhung der Dosis auf 8 mg ist noch nicht belegt.

#### Ältere Patienten

Es gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

#### Patienten mit Niereninsuffizienz

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

#### Patienten mit Leberinsuffizienz

Siehe Abschnitt 4.4.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Art der Anwendung

Doxazosin Heumann 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 Heumann ist kontraindiziert bei:

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

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 die Doxazosin Heumann Retardtabletten als Ganzes geschluckt werden müssen. Die Retardtabletten dürfen weder gekaut, zerteilt noch zerstoßen werden.

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**

Doxazosin sollte, wie alle vasodilatatorisch wirkenden Antihypertonika, 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 Phosphodiesterase-5-Hemmstoff erst dann begonnen wird, wenn der Patient durch eine Alphablockertherapie hämodynamisch stabil ist. Weiterhin wird empfohlen, die Behandlung mit einem Phosphodiesterase-5-Hemmstoff mit der geringstmöglichen Dosis zu beginnen und einen Abstand von 6 Stunden zu der Einnahme von Doxazosin Heumann 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 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.

### **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 Heumann 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). 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, nicht-steroidalen Antirheumatika, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika und Antikoagulantien verabreicht. Ergebnisse aus Interaktionsstudien liegen jedoch nicht vor.

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

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.

## 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 Doxazosin 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 fetale 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 potentielle Nutzen die möglichen Risiken übersteigt.

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

Insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Doxazosin Heumann kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

|                      |                                                                  |
|----------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Sehr häufig</b>   | ≥ 1/10                                                           |
| <b>Häufig</b>        | ≥ 1/100, < 1/10                                                  |
| <b>Gelegentlich</b>  | ≥ 1/1 000, < 1/100                                               |
| <b>Selten</b>        | ≥ 1/10 000, < 1/1 000                                            |
| <b>Sehr selten</b>   | < 1/10 000                                                       |
| <b>Nicht bekannt</b> | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

| <b>Systemorganklasse (MedDRA)</b>                   | <b>Häufigkeit</b> | <b>Nebenwirkung</b>                                       |
|-----------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>      | Häufig            | Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfekt                       |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> | Sehr selten       | Leukopenie, Thrombozytopenie                              |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                | Gelegentlich      | Allergische Arzneimittelreaktionen                        |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>        | Gelegentlich      | Anorexie, Gicht, gesteigerter Appetit                     |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                  | Gelegentlich      | Ängstlichkeit, Depressionen, Schlaflosigkeit              |
|                                                     | Sehr selten       | Agitiertheit, Nervosität                                  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>               | Häufig            | Benommenheit, Kopfschmerzen, Somnolenz                    |
|                                                     | Gelegentlich      | Cerebrovaskuläre Ereignisse, Hypästhesie, Synkope, Tremor |
|                                                     | Sehr selten       | Lageabhängiger Schwindel, Parästhesie                     |
| <b>Augenerkrankungen</b>                            | Sehr selten       | Verschwommenes Sehen                                      |

|                                                                     |               |                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | Nicht bekannt | IFIS (Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom; siehe Abschnitt 4.4)          |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                     | Häufig        | Schwindel                                                                |
|                                                                     | Gelegentlich  | Tinnitus                                                                 |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             | Häufig        | Palpitationen, Tachykardie                                               |
|                                                                     | Gelegentlich  | Angina Pectoris, Myokardinfarkt                                          |
|                                                                     | Sehr selten   | Bradykardie, Herzrhythmusstörungen                                       |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                            | Häufig        | Hypotonie, lageabhängige Hypotonie                                       |
|                                                                     | Sehr selten   | Flush                                                                    |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   | Häufig        | Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis                                    |
|                                                                     | Gelegentlich  | Nasenbluten                                                              |
|                                                                     | Sehr selten   | Bronchospasmen                                                           |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | Häufig        | Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit                     |
|                                                                     | Gelegentlich  | Obstipation, Durchfall, Blähungen, Erbrechen, Gastroenteritis            |
|                                                                     | Selten        | Gastrointestinale Obstruktion                                            |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                | Gelegentlich  | Veränderte Leberfunktionstests                                           |
|                                                                     | Sehr selten   | Cholestase, Hepatitis, Ikterus                                           |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>               | Häufig        | Pruritus                                                                 |
|                                                                     | Gelegentlich  | Hautausschlag                                                            |
|                                                                     | Sehr selten   | Haarausfall, Purpura, Urtikaria                                          |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>     | Häufig        | Rückenschmerzen, Myalgie                                                 |
|                                                                     | Gelegentlich  | Arthralgien                                                              |
|                                                                     | Sehr selten   | Muskelkrämpfe, Muskelschwäche                                            |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         | Häufig        | Zystitis, Harninkontinenz                                                |
|                                                                     | Gelegentlich  | Dysurie, Hämaturie, Hamdrang                                             |
|                                                                     | Sehr selten   | Miktionsstörungen, Nykturie, Polyurie, gesteigerte Diurese               |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        | Gelegentlich  | Impotenz                                                                 |
|                                                                     | Sehr selten   | Gynäkomastie, Priapismus                                                 |
|                                                                     | Nicht bekannt | Retrograde Ejakulation                                                   |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Häufig        | Schwächegefühl, Brustschmerzen, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme |
|                                                                     | Gelegentlich  | Schmerzen, Gesichtssödem                                                 |
|                                                                     | Sehr selten   | Erschöpfung, Unwohlsein                                                  |
| <b>Untersuchungen</b>                                               | 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, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://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: Antihypertensiva – Antiadrenerge Mittel, peripher wirkend – Alpha-Adrenozeptorantagonisten, ATC-Code: C02CA04, Prostatamittel, ATC-Code: G04CA05

#### **Hypertonie**

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

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 über 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-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-1-Rezeptorenblockern ist ein Eintreten von Toleranz bei Langzeittherapie mit Doxazosin nicht beobachtet worden. Gelegentlich wurde bei fortgesetzter Anwendung ein Anstieg der Plasmareninaktivität und Tachykardien beobachtet.

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.

Die Behandlung mit Doxazosin in Form der Standardtablette führte zur Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie. Es gibt keine placebokontrollierten Studien zur Untersuchung der Auswirkung von Doxazosin-Standardtablette oder Doxazosin-Retardtablette 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 placebokontrollierten Studien erwiesenermaßen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senkt. Der Doxazosin-Arm 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 Doxazosin-Arm doppelt so hoch war wie im Diuretikum-Arm. 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 zwei 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 Retardtabletten 4 mg eingestellt werden konnten.

### **Prostatahyperplasie**

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 Blasenhals.

Bei Hypertonikern wird durch die Blockade von Alpha-1-Rezeptoren in der Gefäßmuskulatur eine periphere Vasodilatation bewirkt. Dies führt über einen verminderten peripheren Gefäßwiderstand zur Blutdrucksenkung.

Ein Eintreten von Toleranz wurde in der Langzeittherapie mit Doxazosin nicht beobachtet. Gelegentlich kann es aber zum Anstieg der Plasminogenaktivität und zu Tachykardien unter Dauertherapie kommen.

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.

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

Die Behandlung mit Doxazosin in Form der Standardtablette führte zur Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie. Es wurden keine placebokontrollierten Studien zur Auswirkung von Doxazosin-Standardtablette oder Doxazosin-Retardtablette auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität durchgeführt.

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 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 Chlortalidon-Patienten. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Doxazosin-Arm 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.

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

Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien (mit insgesamt 1317 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 Doxazosin in Form der Standardtablette eingestellt waren, ebenso gut mit Doxazosin Retardtablette 4 mg eingestellt werden können.



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Applikation therapeutischer Dosen wird Doxazosin aus Doxazosin-Retardtabletten gut resorbiert, wobei die Plasmaspitzenkonzentrationen 6 bis 8 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 Eigenschaften von Doxazosin führen zu einem gleichmäßigeren Plasmakonzentrationsprofil.

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

Im Steady state war die relative Bioverfügbarkeit von Doxazosin 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 sind 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 Arzneimitteln 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 [2-<sup>14</sup>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**

Macrogol (900 000 und 200 000, enthält Butylhydroxytoluol)  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon  
Methacrylsäure-Ethacrylat-Copolymer-(1 : 1)-Dispersion 30 %  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Siliciumdioxid-Hydrat  
Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)  
Macrogol (1300 – 1600)  
Titandioxid (E 171)  
α-Tocopherol (Ph. Eur.)

### **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**

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 30, 50 und 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**

**HEUMANN PHARMA**

GmbH & Co. Generica KG

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

E-Mail: [info@heumann.de](mailto:info@heumann.de)

**Mitvertrieb:**

Heunet Pharma GmbH

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

**8. Zulassungsnummer**

51072.00.01

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Oktober 2013

**10. Stand der Information**

10/2023

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig