



Doxazosin Aurobindo 1 mg / 2 mg / 4 mg / 8 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Doxazosin Aurobindo 1 mg Tabletten
Doxazosin Aurobindo 2 mg Tabletten
Doxazosin Aurobindo 4 mg Tabletten
Doxazosin Aurobindo 8 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Doxazosin Aurobindo 1 mg Tabletten:
Jede Tablette enthält 1,21 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 1 mg Doxazosin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Doxazosin Aurobindo 1 mg Tablette enthält 24 mg Lactose.

Doxazosin Aurobindo 2 mg Tabletten:
Jede Tablette enthält 2,42 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 2 mg Doxazosin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Doxazosin Aurobindo 2 mg Tablette enthält 24 mg Lactose.

Doxazosin Aurobindo 4 mg Tabletten:
Jede Tablette enthält 4,84 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 4 mg Doxazosin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Doxazosin Aurobindo 4 mg Tablette enthält 48 mg Lactose.

Doxazosin Aurobindo 8 mg Tabletten:
Jede Tablette enthält 9,68 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 8 mg Doxazosin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Doxazosin Aurobindo 8 mg Tablette enthält 96 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Doxazosin Aurobindo 1 mg Tabletten:
Weiße bis grauweiße, runde, bikonvexe, unbeschichtete Tablette mit der Prägung „H“ auf der einen Seite und „01“ auf der anderen Seite.

Doxazosin Aurobindo 2 mg Tabletten:
Weiße bis grauweiße, kapselförmige, unbeschichtete Tablette mit der Prägung „H02“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Doxazosin Aurobindo 4 mg Tabletten:
Weiße bis grauweiße, rautenförmige, unbeschichtete Tablette mit der Prägung „H03“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Doxazosin Aurobindo 8 mg Tabletten

Weiße bis grauweiße, kapselförmige, unbeschichtete Tablette mit der Prägung „H04“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Essentielle Hypertonie. Doxazosin Aurobindo ist nicht zur Erstlinientherapie geeignet. Als Monotherapie kann es bei Patienten angewendet werden, die auf andere Arzneimittel nicht angesprochen haben oder bei denen diese kontraindiziert sind. Ansonsten sollte die Anwendung auf die Zweit- oder Drittlinientherapie in Kombination mit anderen Antihypertonika beschränkt werden.
- Symptomatische Behandlung der benignen Prostatahyperplasie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Doxazosin Aurobindo kann morgens oder abends verabreicht werden.

Hypertonie:

Doxazosin wird einmal täglich eingenommen: die Anfangsdosis ist 1 mg, um das mögliche Auftreten einer orthostatischen Hypotonie und/oder Synkope zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Nach ein- oder zweiwöchiger Behandlung kann die Dosis auf 2 mg, und falls erforderlich, auf 4 mg erhöht werden. Die Mehrzahl der auf Doxazosin ansprechenden Patienten spricht auf eine Dosis von 4 mg oder weniger an. Bei Bedarf kann die Dosis noch weiter auf 8 mg oder auf die maximal empfohlene Tagesdosis von 16 mg erhöht werden.

Benigne Prostatahyperplasie:

Die empfohlene Anfangsdosis von Doxazosin beträgt einmal täglich 1 mg, um das mögliche Auftreten einer orthostatischen Hypotonie und/oder Synkope zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). In Abhängigkeit von der individuellen Urodynamik des Patienten und der BPH-Symptomatologie kann die Dosis auf 2 mg und danach auf 4 mg und bis zur maximal empfohlenen Dosis von 8 mg erhöht werden. Das empfohlene Titrationsintervall beträgt 1-2 Wochen. Die übliche empfohlene Dosis beträgt 2-4 mg täglich.

Kinder und Jugendliche:

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

Ältere Patienten:

Normale Dosierung für Erwachsene.

Eingeschränkte Leber-/Nierenfunktion:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Da die Pharmakokinetik von Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unverändert ist, wird die übliche Dosis für Erwachsene empfohlen.

Doxazosin ist nicht dialysierbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Es gibt nur begrenzte Daten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und über die Wirkung von Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie den Leberstoffwechsel beeinflussen (z.B. Cimetidin). Wie jedes von der Leber vollständig verstoffwechselte Medikament, sollte Doxazosin bei Patienten mit nachgewiesener eingeschränkter Leberfunktion besonders vorsichtig dosiert werden (siehe Abschnitte 4.4 und Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Doxazosin ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder anderen Chinazolin (z. B. Prazosin, Terazosin, Doxazosin) 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, eine chronische Harnwegsinfektion oder Blasensteine aufweisen
- während der Stillzeit (betrifft nur die Indikation Hypertonie, siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten mit Hypotonie (betrifft nur die Indikation benigne Prostatahyperplasie)

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Orthostatische Hypotonie/Synkope:

Therapiebeginn:

In Zusammenhang mit den alpha-blockierenden Eigenschaften von Doxazosin kann es bei Patienten zu einer orthostatischen Hypotonie kommen, die sich als Schwindel und Schwächegefühl oder in seltenen Fällen auch durch Bewusstlosigkeit (Synkope), insbesondere mit Beginn der Therapie äußert (siehe Abschnitt 4.2). Es ist daher empfehlenswert, bei Behandlungsbeginn den Blutdruck zu überwachen, um das Potenzial für orthostatische Wirkungen zu minimieren.

Doxazosin Aurobindo 1 mg / 2 mg / 4 mg / 8 mg Tabletten

Wenn eine Therapie mit einem wirksamen Alphablocker eingeleitet wird, sollte der Patient beraten werden, wie man Symptome, hervorgerufen durch orthostatische Hypotonie, vermeidet und welche Maßnahmen zu treffen sind, sollten diese sich weiterentwickeln. Auch sollte der Patient davor gewarnt werden, während der Einleitung der Therapie mit Doxazosin Situationen zu vermeiden, bei denen aufkommender 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 Herzerkrankungen:

Wie bei anderen vasodilatatorisch wirkenden Antihypertonika wird bei der Gabe von Doxazosin an Patienten mit folgenden akuten Herzerkrankungen zur Vorsicht geraten:

- Lungenödem infolge einer Aorten- oder Mitralklappenstenose
- High-Output-Herzinsuffizienz
- Rechtsherzinsuffizienz als Folge von 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 jedes andere Arzneimittel, das vollständig in der Leber metabolisiert wird, sollte Doxazosin Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit besonderer Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen vorliegen, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Anwendung mit PDE-5-Hemmern:

Die gleichzeitige Gabe von Doxazosin und einem Phosphodiesterase-5-Hemmer (z. B. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil) sollte mit Vorsicht erfolgen, da beide Arzneimittel vasodilatatorische Wirkungen haben und bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen können. Um das Risiko einer orthostatischen Hypotonie zu verringern, wird empfohlen, die Behandlung mit einem Phosphodiesterase-5-Hemmer nur einzuleiten, wenn der Patient unter der Alphablockertherapie hämodynamisch stabil ist. Außerdem wird empfohlen, die Behandlung mit einem Phosphodiesterase-5-Hemmer mit der niedrigst möglichen Dosis zu beginnen und einen zeitlichen Abstand von 6 Stunden ab der Einnahme von Doxazosin einzuhalten. Es wurden keine Studien mit Doxazosin als Retardtabletten durchgeführt.

Anwendung bei Patienten, die sich einer Kataraktoperation unterziehen:

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

Priapismus

Bei Alpha-1-Blockern, einschließlich 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.

Vorsorgeuntersuchungen auf Prostatakrebs

Prostatakarzinome verursachen viele Symptome, die denen der BPH ähneln, beide Erkrankungen können nebeneinander bestehen. Daher sollten Prostatakarzinome ausgeschlossen werden, bevor eine Therapie mit Doxazosin zur Behandlung der BPH eingeleitet wird.

Doxazosin Aurobindo enthält Lactose

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

Doxazosin Aurobindo enthält 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

Phosphodiesterase-5-Hemmer (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil):

Die gleichzeitige Gabe von Doxazosin mit einem PDE-5-Hemmer kann bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden keine Studien mit Doxazosin als Retardtabletten durchgeführt.

Doxazosin ist überwiegend (zu 98 %) an Plasmaproteine gebunden. *In-vitro*-Untersuchungen mit Humanplasma haben gezeigt, dass Doxazosin keinen Einfluss auf die Proteinbindung der getesteten Wirkstoffe (Digoxin, Warfarin, Phenytoin oder Indometacin) hat.

Herkömmliches Doxazosin wurde in der klinischen Praxis gleichzeitig mit Thiaziddiuretika, Furosemid, beta-blockierenden Substanzen, nichtsteroidalen Antirheumatika, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika oder Antikoagulanzen verabreicht, ohne dass Wechselwirkungen auftraten. Es liegen jedoch keine Daten aus formalen Arzneimittelwechselwirkungsstudien vor.

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

In-vitro-Studien legen nahe, dass Doxazosin ein Substrat von Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) ist. Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Doxazosin mit einem starken CYP 3A4-Hemmer wie Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin oder Voriconazol geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Alpha-blocker 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 zweimal täglich) zu einer Zunahme der mittleren AUC von Doxazosin um 10 %, aber zu keiner statistisch signifikanten Veränderung der mittleren C_{max} und der mittleren Halbwertszeit von Doxazosin. Die 10%ige Zunahme der mittleren AUC unter Doxazosin mit Cimetidin liegt innerhalb der interindividuellen Abweichung (27 %) der mittleren AUC unter Doxazosin mit Placebo.

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin verringern; Doxazosin kann die Wirkung von Dopamin, Ephedrin, Epinephrin, Metaraminol, Methoxamin und Phenylephrin auf Blutdruck und Gefäße abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Indikation Hypertonie:

Schwangerschaft

Da es keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien mit Schwangere gibt, wurde die Sicherheit von Doxazosin während der Schwangerschaft noch nicht nachgewiesen. Daher sollte Doxazosin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn, nach Meinung des Arztes, der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Tierexperimentelle Studien ergaben zwar keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung, aber bei Tieren unter sehr hohen Dosen wurden verminderte Überlebensraten der Feten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).



Doxazosin Aurobindo 1 mg / 2 mg / 4 mg / 8 mg Tabletten

Stillzeit

Die Exkretion von Doxazosin in die Muttermilch ist nachweislich sehr niedrig (weniger als 1 % der relativen Dosierung für Kinder), wobei wenig Informationen über die Anwendung am Menschen vorliegen. Da ein Risiko für das Neugeborene oder Kind nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Doxazosin nur angewendet werden, wenn nach Meinung des Arztes der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Für die Indikation benigne Prostatat-hyperplasie:

Dieser Abschnitt ist nicht anwendbar.

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

Die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen kann, insbesondere zu Beginn der Behandlung, beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Hypertonie: In klinischen Studien, an denen Patienten mit Hypertonie teilnahmen, war die häufigste mit Doxazosin in Verbindung gebrachte Reaktion der orthostatische Typ (selten mit Ohnmacht verbunden) oder nicht spezifisch.

Benigne Prostatahyperplasie: In kontrollierten klinischen Studien zeigte sich bei BPH ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie bei denen mit erhöhtem Blutdruck.

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden während der Einnahme von Doxazosin berichtet. 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 Grund-

lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1.

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.

Tabelle 1

Systemorganklasse	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).
Infektionen und parasitäre Erkrank- ungen		Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Anämie	Leukopenie, Thrombozyto- penie	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Arz- neimittelreaktion			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörun- gen			Gicht, gesteigerter Appetit, Anorexie, Durstgefühl, Hypokaliämie	Hypoglykämie		
Psychiatrische Er- krankungen			Agitiertheit, Depression, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität, emotionale Labilität			
Erkrankungen des Nervensystems		Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Zerebrovaskuläre Ereignisse, Hypästhesie, Synkope, Tremor, Apathie		Alpträume, Gedächtnis- verlust, Posturaler Schwindel, Parästhesie	
Augenerkrankungen		Akkommodations- störungen	Photophobie, abnormaler Tränenfluss		Verschwommen- sehen	Intraoperative- Floppy-Iris- Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Laby- rinths		Vertigo	Tinnitus			
Herzerkrankungen		Palpitation, Tachykardie	Angina pectoris, Herzinfarkt		Bradykardie, Herzrhythmus- störungen	

Doxazosin Aurobindo 1 mg / 2 mg / 4 mg / 8 mg Tabletten



Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, orthostatische Hypotonie	Periphere Ischämie	Durchblutungs- störungen der Hirngefäße	Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis, verstopfte Nase	Nasenbluten, Pharyngitis	Kehlkopfödem	Broncho- spasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit	Obstipation, Blähungen, Erbrechen, Gastroenteritis, Diarrhö		Geschmacks- störungen	
Leber- und Gal- lenerkrankungen			Anormale Leber- funktionswerte, erhöhte Leberenzymwerte		Cholestase, Hepatitis, Gelbsucht	
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes		Pruritus	Hautausschlag		Urtikaria, Alopezie, Purpura	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankun- gen		Rückenschmerzen, Myalgie	Arthralgie	Muskel- krämpfe, Muskel- schwäche, Muskelsteifheit		
Erkrankungen der Nieren und Harn- wege		Zystitis, Harninkontinenz	Dysurie, erhöhte Miktions- frequenz, Hämaturie	Polyurie	Verstärkte Diurese, Miktions- störungen, Nykturie, Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Plasma	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz		Gynäkomastie, Priapismus	Retrograde Ejakulation
Allgemeine Er- krankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Brustschmerzen, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme	Schmerzen, Gesichtsödem, generalisierte Ödeme, Schüttelfrost, Fieber, Blässe	Verringerte Körpertempe- ratur bei älteren Patienten	Erschöpfung, Unwohlsein	
Untersuchungen			Gewichtszunahme			

4.9 Überdosierung

Sollte eine Überdosierung zu einer Hypotonie führen, ist der Patient sofort auf dem Rücken in Kopftieflage zu lagern. Wenn es in Einzelfällen angebracht erscheint, können weitere unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Sind diese Maßnahmen unzureichend, sollte ein Schock zuerst mit Volumenexpandern behandelt werden. Falls erforderlich, sollte anschließend ein Vasopressor angewendet werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und bei Bedarf unterstützt werden.

Da Doxazosin stark an Proteine gebunden ist, ist eine Dialyse nicht indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten, ATC-Code: C02CA04

Wirkmechanismus

Doxazosin ist ein starker und selektiver postsynaptischer Alpha-1-Adrenorezeptor-Agonist.

Dieser Mechanismus führt zu einer Absenkung des systemischen Blutdrucks. Doxazosin ist für die einmal tägliche orale Verabreichung für Patienten mit essentielltem Bluthochdruck geeignet.

Pharmakodynamik

Es hat sich gezeigt, dass Doxazosin frei von ungünstigen metabolischen Effekten ist und somit für die Einnahme von Patienten, die gleichzeitig an Diabetes mellitus, Gicht oder Insulinresistenz leiden, geeignet ist.



Doxazosin Aurobindo 1 mg / 2 mg / 4 mg / 8 mg Tabletten

Doxazosin ist geeignet für Patienten, die gleichzeitig an Asthma, linksventrikulärer Hypertrophie leiden oder älter sind. Im Gegensatz zu den nicht-selektiven alpha-adrenergen Rezeptorblockern wurde bei der Langzeitbehandlung mit Doxazosin keine Toleranz beobachtet. Ein Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität und Tachykardie wurden bei fortgesetzter Behandlung nur selten beobachtet. Eine Behandlung mit Doxazosin kann zu einer Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie, Hemmung der Plättchenbildung und erhöhter Aktivität des Gewebepelminogenaktivators führen. Zusätzlich erhöht Doxazosin die Insulinempfindlichkeit bei Patienten mit Beeinträchtigung.

In einer kontrollierten klinischen Studie an Bluthochdruckpatienten wurde eine Doxazosin-Therapie mit einer Verbesserung der erektilen Dysfunktion in Verbindung gebracht. Außerdem wurden bei Patienten, die mit Doxazosin behandelt wurden, weniger Fälle von erektiler Dysfunktion gemeldet als bei Patienten, die mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln behandelt wurden.

Neben seinem antihypertensivem Effekt hat Doxazosin in Langzeitstudien eine moderate Reduktion der Gesamt-Cholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyceridkonzentration im Plasma bewirkt und kann somit von zusätzlichem Vorteil für hypertensive Menschen mit begleitender Hyperlipidämie sein.

Ein geringer Anstieg des Quotienten von HDL/Gesamtcholesterin (etwa 4% bis 13% Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert) wurde beobachtet. Daher ist es ein Vorteil gegenüber Diuretika und Betablockern, die sich negativ auf diese Parameter auswirken. Es ist bekannt, dass sowohl Bluthochdruck als auch erhöhte Plasmaplipide mit koronaren Erkrankungen in Verbindung stehen.

Bei Patienten mit symptomatischer BPH führt die Gabe von Doxazosin zu einer signifikanten Verbesserung der Urodynamik und Symptome. Diese Wirkung beruht auf der selektiven Blockade der Alpha-Adrenozeptoren in der glatten Muskulatur und Kapsel der Prostata sowie dem Blasenhals.

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.

In einer In-vitro-Studie wurden die antioxidativen Eigenschaften der 6'- und 7'-Hydroxymetaboliten von Doxazosin bei Konzentrationen von 5 Mikromol nachgewiesen.

Die Zwischenauswertung der ALLHAT-Studie (Antihypertensive und 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 können durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, wie z. B. die unterschiedliche Wirkung auf den systolischen Blutdruck und das Absetzen von Diuretika in der mit Doxazosin behandelten Gruppe vor Beginn der Behandlung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Nach oraler Gabe am Menschen (junge männliche Erwachsene oder ältere Erwachsene beider Geschlechter) wird Doxazosin gut resorbiert und zwei Drittel einer Dosis, sind schätzungsweise bioverfügbar.

Biotransformation/Elimination: Die Plasmaelimination verläuft biphasisch. Circa 98 % des Doxazosins ist im Plasma proteinengebunden. Doxazosin wird hauptsächlich metabolisiert, weniger als 5 % der Dosis werden als unverändertes Doxazosin ausgeschieden. Doxazosin wird primär über O-Demethylierung und Hydroxylierung metabolisiert.

Doxazosin wird im menschlichen Individuum sowie bei den getesteten Tierarten überwiegend über die Fäzes ausgeschieden.

Die durchschnittliche Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 22 Stunden, dies macht die Arznei für die einmal tägliche Gabe geeignet.

Nach oraler Gabe von Doxazosin ist die Plasmakonzentration der Metaboliten niedrig. Der Metabolit mit der höchsten Aktivität (6'-Hydroxy) ist im menschlichen Organismus zu einem Vierzigstel der Plasmakonzentration der Ausgangsverbindung vorzufinden, woraus hervorgeht, dass Doxazosin hauptsächlich blutdrucksenkend wirkt.

Zur Anwendung von Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und zu den Auswirkungen von Arzneimitteln mit bekanntem Einfluss auf den Leberstoffwechsel (z. B. Cimetidin) liegen nur begrenzte Daten vor. In einer klinischen Studie mit 12 Patienten mit moderater Leberinsuffizienz führte eine Einzeldosis von Doxazosin zu einer Zunahme der AUC um 43 % und einer Abnahme der oralen Clearance um 40 %. Wie bei allen hauptsächlich über die Leber verstoffwechselten Arzneimitteln sollte

Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Doxazosin wird in großem Umfang in der Leber verstoffwechselt. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass der primäre Weg zur Elimination über CYP 3A4 verläuft; allerdings sind auch die Stoffwechselwege CYP 2D6 und CYP 2C9 an der Elimination beteiligt, wenn auch in geringerem Umfang.

Pharmakokinetische Studien bei älteren Menschen und Patienten mit Niereninsuffizienz ergaben keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Tierstudien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Karzinogenität lassen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Obwohl man keine teratogenen Effekte in Tierstudien beobachten konnte, wurde eine verringerte fötale Überlebensrate bei etwa 300-fach höheren Dosen, die der maximal empfohlenen menschlichen Höchstdosis entsprechen, festgestellt.

Studien an laktierenden Ratten, denen eine orale Einmaldosis von radioaktiv markiertem Doxazosin gegeben wurde, zeigten, dass Doxazosin sich in der Muttermilch mit einer maximalen Konzentration, die ungefähr dem 20-Fachen der maternalen Plasmakonzentration entspricht, anreichert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactosemonohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVdC-Aluminium-Blisterpackungen:

Packungsgrößen:

10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 und 140 Tabletten

Doxazosin Aurobindo 1 mg / 2 mg / 4 mg / 8 mg Tabletten



HDPE-Flaschen:

Packungsgrößen: 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Doxazosin Aurobindo 1 mg Tabletten:
74726.00.00

Doxazosin Aurobindo 2 mg Tabletten:
74727.00.00

Doxazosin Aurobindo 4 mg Tabletten:
74728.00.00

Doxazosin Aurobindo 8 mg Tabletten:
74729.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
24.05.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 15.08.2018

10. STAND DER INFORMATION

10.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig