

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxazosin Hexal 2 mg - Tabletten

Doxazosin Hexal 4 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Doxazosin Hexal 2 mg – Tabletten:

Jede Tablette enthält 2,42 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 2 mg Doxazosin

Doxazosin Hexal 4 mg – Tabletten:

Jede Tablette enthält 4,85 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 4 mg Doxazosin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Doxazosin Hexal 2 mg – Tabletten:

Jede Tablette enthält 88,78 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg)

Doxazosin Hexal 4 mg – Tabletten:

Jede Tablette enthält 177,55 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Doxazosin Hexal 2 mg - Tabletten

Längliche, bikonvexe, weiße Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite. Tablettengröße: ca. 9 mm x 4.5 mm.

Doxazosin Hexal 4 mg - Tabletten

Längliche, bikonvexe, weiße Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite. Tablettengröße: ca. 11 mm x 6 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Essentielle Hypertonie.

Doxazosin ist nicht für die Erstbehandlung der essentiellen Hypertonie geeignet. Es kann als Monotherapie bei Patienten angewendet werden, die auf andere Wirkstoffe nicht angesprochen haben oder bei denen diese kontraindiziert sind. Andernfalls ist die Anwendung in Kombination mit anderen Antihypertensiva auf die Zweit- oder Drittbehandlung zu beschränken.

– Symptomatische Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH), wenn keine Operationsindikation besteht.

Doxazosin Hexal wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Essentielle Hypertonie:

Initial 1 mg Doxazosin einmal täglich. In Abhängigkeit von der Wirksamkeit kann die Dosis individuell bei Bedarf in jeweils 1-2 wöchigen Intervallen verdoppelt werden.

Die durchschnittliche Erhaltungsdosis beträgt 2 - 4 mg Doxazosin einmal täglich.

Die maximale Tagesdosis beträgt 16 mg Doxazosin einmal täglich.

Es kann bis zu 4 Wochen dauern, bis eine optimale Wirkung erreicht wird.

Bei Zusatz von Doxazosin zu einer bestehenden antihypertensiven Therapie (siehe Abschnitt 4.5) kann die Dosis dieser Wirkstoffe reduziert werden, die Dosis von Doxazosin ist wie oben beschrieben anzupassen.

Bei Zusatz von anderen Antihypertensiva zu einer bestehenden Doxazosin-Monotherapie (siehe Abschnitt 4.1) kann die Dosis von Doxazosin reduziert werden, gefolgt von einer langsamen Dosistitration der Kombination.

Benigne Prostatahyperplasie (BPH):

Initial 1 mg Doxazosin einmal täglich. In Abhängigkeit von der Wirksamkeit kann die Dosis individuell bei Bedarf in jeweils 1-2 wöchigen Intervallen verdoppelt werden.

Die durchschnittliche Dosis für die Erhaltungsdosistherapie beträgt 2 - 4 mg Doxazosin einmal täglich.

Die maximale Tagesdosis beträgt 8 mg Doxazosin einmal täglich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Doxazosin besonders vorsichtig zu dosieren.

Für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor, deshalb wird die Anwendung von Doxazosin bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unverändert sind, gelten die üblichen Dosisempfehlungen.

Die Dosis ist jedoch so niedrig wie möglich zu halten und Dosiserhöhungen erfolgen nur unter strenger Beobachtung.

Aufgrund seiner hohen Proteinbindung wird Doxazosin durch Dialyse nicht entfernt.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Es gelten die üblichen Dosisempfehlungen, die Dosis ist jedoch so niedrig wie möglich zu halten und Dosiserhöhungen erfolgen nur unter strenger Beobachtung.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxazosin Hexal bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Aus diesem Grund wird die Anwendung nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 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 bei gleichzeitig bestehender Obstruktion der oberen Harnwege, chronischer Harnwegsinfektion oder Blasensteinen
- Patienten mit bestehender Hypotonie.¹

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

¹ Betrifft nur die Indikation benigne Prostatahyperplasie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Therapiebeginn:

Vor allem zu Beginn der Therapie oder bei Dosiserhöhung, aber auch bei Wiederbeginn der Therapie kann es aufgrund der alpha-blockierenden Eigenschaften von Doxazosin zu einer orthostatischen Hypotonie kommen, die sich als Schwindel und Schwächegefühl, in seltenen Fällen auch durch Bewusstseinsverlust (Synkope) manifestiert. Eine Initialdosis von 1 mg/Tag sollte daher nicht überschritten werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Besondere Vorsicht ist geboten bei älteren Patienten, eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und Patienten, die auf eine natriumarme Diät eingestellt sind oder mit Diuretika behandelt werden sowie Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie. Die Patienten sollen angewiesen werden, besonders nach der Einnahme der ersten Dosis oder bei Dosiserhöhung abrupte Lagewechsel oder Tätigkeiten, die durch Schwindel und Schwäche beeinträchtigt werden, zu vermeiden. Die Patienten sollten über mögliche Gegenmaßnahmen informiert werden.

Während der Initialphase und der Einstellungsperiode von Doxazosin Hexal wird eine strenge Kontrolle des Blutdrucks empfohlen, vor allem bei Patienten, die bereits andere Arzneimittel mit einem blutdrucksenkenden Effekt einnehmen.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herzerkrankungen:

Bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit kann eine zu schnelle oder zu starke Blutdrucksenkung zu einer Zunahme der Angina-pectoris-Beschwerden führen.

Bei hypertonen Patienten mit einem oder mehreren zusätzlichen Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung soll Doxazosin nicht als einziges Mittel für die Initialbehandlung der Hypertonie verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Wegen seiner vasodilatatorischen Wirkung sollte Doxazosin bei Patienten mit folgenden kardialen Notsituationen nur mit Vorsicht eingesetzt werden:

- Lungenödem als Folge von Aorten- oder Mitralklappenstenose
- Herzinsuffizienz mit hohem Herz-Minuten-Volumen
- Rechtsherzinsuffizienz als Folge von Lungenembolie oder Perikarderguss
- Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck

Eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion ist erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion:

Da Doxazosin zur Gänze durch die Leber metabolisiert wird, ist bei eingeschränkter Leberfunktion und bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, die den hepatischen Metabolismus beeinflussen (z. B. Cimetidin) Vorsicht geboten. Da im Hinblick auf Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, wird eine Anwendung bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Anwendung gemeinsam mit einem PDE-5-Hemmer:

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Doxazosin mit einem Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-Hemmer) (z. B. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil) ist Vorsicht geboten, da beide Arzneimittel vasodilatatorische Wirkungen zeigen und dies bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen könnte. Es wird empfohlen, eine Behandlung mit PDE-5-Hemmern nur dann einzuleiten, wenn der Patient unter Behandlung mit Alpha-Blockern hämodynamisch stabil ist. Es wird auch empfohlen, die Behandlung mit einem PDE-5-Hemmer mit der niedrigst möglichen Dosis einzuleiten und ein Zeitintervall von 6 Stunden zur Anwendung von Doxazosin einzuhalten. Es wurden keine Studien mit retardierten Darreichungsformen von Doxazosin durchgeführt.

Anwendung bei Patienten mit Katarakt-Operation:

Das Auftreten des „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des „Small Pupil Syndrome“) wurde bei der Durchführung von Katarakt-Operationen bei einigen Patienten, die eine Therapie mit Tamsulosin erhielten, beobachtet. Einzelne Fälle wurden im Zusammenhang mit anderen Alpha₁-Blockern berichtet, daher kann die Möglichkeit eines Klasseneffekts nicht ausgeschlossen werden. Da IFIS zum vermehrten Auftreten von Komplikationen im Verlauf von Katarakt-Operationen führen kann, ist der Ophthalmologe vor der Operation von der gleichzeitigen oder früheren Anwendung von Alpha₁-Blockern in Kenntnis zu setzen.

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.

Prostatakrebs-Screening

Prostatakarzinome verursachen viele der Symptome, die auch mit einer benignen Prostatahyperplasie verbunden sind und es besteht die Möglichkeit, dass die beiden Erkrankungen gleichzeitig vorliegen.

Bevor eine benigne Prostatahyperplasie mit Doxazosin behandelt wird, soll daher das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ausgeschlossen werden.

Prostatahyperplasie

Bei Prostatahyperplasie darf Doxazosin Hexal nur bei regelmäßiger urologischer Kontrolle angewendet werden.

Kinder

Doxazosin sollte bei Kindern aufgrund mangelnder Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht angewendet werden.

Doxazosin Hexal enthält Lactose

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

Doxazosin Hexal enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette. Das heißt, es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Doxazosin mit einem PDE-5-Hemmer ist Vorsicht geboten, da dies bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen könnte (siehe Abschnitt 4.4.).

Es wurden keine Studien mit retardierten Darreichungsformen von Doxazosin durchgeführt.

Etwa 98% des im Plasma zirkulierenden Doxazosin wird an Proteine gebunden. *In-vitro* Daten im Humanplasma zeigen, dass Doxazosin keine Wirkung auf die Proteinbindung von Digoxin, Warfarin, Phenytoin oder Indometacin hat.

Aus der klinischen Erfahrung sind keine Wechselwirkungen von Doxazosin mit Thiazid-Diuretika, Furosemid, Betablockern, nicht-steroidalen Antirheumatika, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika und Antikoagulantien bekannt. Es liegen keine Daten aus gezielten Studien zu Wechselwirkungen vor.

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Antihypertensiva und Alpha-Blocker, Vasodilatoren und Nitraten.

Gleichzeitige Behandlung mit östrogenhaltigen Arzneimitteln kann zu einer Verminderung des antihypertensiven Effektes führen.

Bei Kombination mit Sympathomimetika kann eine Reduktion einerseits der blutdrucksenkenden Wirkung von Doxazosin, andererseits der Blutdruck- und Gefäßreaktion auf Dopamin, Ephedrin, Adrenalin (cave Tachykardie!), Metaraminol, Methoxamin und Phenylephrin nicht ausgeschlossen werden.

Daten zur Interaktion mit Substanzen, die bekannterweise die hepatische Metabolisierung beeinflussen, sind limitiert:

In einer offenen, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Freiwilligen führte die Gabe einer Einzeldosis von 1 mg Doxazosin am Tag 1 einer viertägigen Behandlung mit oralem Cimetidin (400 mg zweimal täglich) zu einer Erhöhung der mittleren Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve (AUC) von Doxazosin um 10%, aber zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren maximalen Plasmakonzentration oder der mittleren Halbwertszeit. Die Erhöhung der mittleren AUC von Doxazosin um 10% bei Kombination mit Cimetidin liegt innerhalb des interindividuellen Schwankungsbereichs (27%) der mittleren AUC von Doxazosin in Kombination mit Placebo.

In-vitro Studien deuten darauf hin, dass Doxazosin ein Substrat von Cytochrom P 450 3A4 (CYP3A4) ist. Es ist daher Vorsicht geboten, wenn Doxazosin gemeinsam mit einem starken CYP3A4-Inhibitor wie Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycon oder Voriconazol verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.2).

Doxazosin kann zu einer Zunahme der Plasmareninaktivität bzw. zu einer erhöhten Ausscheidung von Vanillinmandelsäure im Harn führen. Dies sollte vor entsprechenden Laboruntersuchungen (z.B. Phäochromozytom-Diagnostik) beachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Indikation Hypertonie:

Schwangerschaft

Da über die Anwendung von Doxazosin während der Schwangerschaft beim Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, ist die Sicherheit nicht erwiesen und Doxazosin ist nur nach kritischer Nutzen/Risiko-Abwägung während der Schwangerschaft anzuwenden.

In reproduktionstoxikologischen Tierstudien ergab sich zwar kein Hinweis auf eine teratogene Wirkung, bei sehr hohen Dosierungen (etwa das 300-fache der empfohlenen humantherapeutischen Dosis) wurde jedoch eine verminderte Überlebensfähigkeit der Föten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Doxazosin in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergeht (relative infantile Dosis von weniger als 1 %). Die Datenlage am Menschen ist aber sehr

limitiert. Ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Doxazosin soll deshalb nur nach sorgfältiger ärztlicher Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

Für die Indikation *benigne Prostatahyperplasie*

Dieser Abschnitt ist nicht zutreffend.

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße zu Behandlungsbeginn, bei Erhöhung der Dosis, Präparatewechsel sowie in Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Doxazosin wurden die untenstehenden Nebenwirkungen mit folgenden Häufigkeiten beobachtet:

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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, Durst, Gicht, gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Schlaflosigkeit, Nervosität

Gelegentlich: Agitation, Depression, Schlafstörungen, Gedächtnisverlust, emotionale Labilität

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Häufig: Benommenheit, Parästhesie, orthostatischer Schwindel, Schläfrigkeit

Gelegentlich: Hypästhesie, Synkope, Tremor, Konzentrationsstörungen, zerebrovaskuläre Zwischenfälle

Augenerkrankungen

Häufig: Visus-/Akkommodationsstörungen

Gelegentlich: Konjunktivitis, abnormer Tränenfluss

Selten: Photophobie

Sehr selten: verschwommenes Sehen

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo
Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich: Angina pectoris, Arrhythmien, Myokardinfarkt
Sehr selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie, orthostatische Hypotonie
Gelegentlich: Hitzewallungen, Flush, periphere Ischämie, Blässe

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis, Schwellungen der Nasenschleimhaut
Gelegentlich: Epistaxis, Entzündungen im Bereich der oberen Luftwege, Pharyngitis
Sehr selten: Bronchospasmen, Larynxödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit
Gelegentlich: Verstopfung, Flatulenz, Erbrechen, Geschmackstörungen, Gastroenteritis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: anormale Leberfunktionswerte
Sehr selten: Cholestase, Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, verstärktes Schwitzen
Gelegentlich: Hautausschlag, Alopezie, Purpura
Sehr selten: Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen, Myalgie
Gelegentlich: Arthralgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Muskelzucken, Muskelsteife

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Zystitis, Harninkontinenz
Gelegentlich: Dysurie, häufiger Harndrang, Hämaturie, Polyurie
Sehr selten: Miktionsstörungen, Nykturie, vermehrte 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, grippeartige Symptome, periphere Ödeme, Müdigkeit, Unwohlsein
Gelegentlich: Schmerzen, Gesichtsoedeme, Fieber/Schüttelfrost
Selten: verringerte Körpertemperatur bei älteren Patienten

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme
Selten: Erhöhung von Transaminasen, BUN, Kreatinin, Hypokaliämie, Erniedrigung von Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung ist eine ausgeprägte Hypotonie bis zum Kollaps, schließlich Kreislaufchock mit Bewusstseinsverlust zu erwarten.

In leichteren Fällen ist eine entsprechende Lagerung (Kopf tief, Beine hoch) ausreichend. Gegebenenfalls sollten weitere unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. In schweren Fällen kann eine Volumenssubstitution, die Anwendung von Vasopressoren (cave Adrenalin: Tachykardie!) sowie Überwachung bzw. Unterstützung der Nierenfunktion mit Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolytstatus erforderlich werden.

Eine Hämodialyse zur Wirkstoffelimination scheint infolge der relativ hohen Proteinbindung der Substanz nicht von Nutzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensiva; Antiadrenerge Mittel, peripher wirkend; Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten
ATC Code: C02CA04

Doxazosin blockiert selektiv und kompetitiv postsynaptische Alpha-1-Adrenorezeptoren, was zu einer peripheren Vasodilatation führt.

Hypertonie:

Bei Patienten mit Hypertonie führt Doxazosin zu einer Blutdrucksenkung durch die Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes.

Nach Beginn der Behandlung mit Doxazosin wird eine schrittweise Senkung des Blutdrucks beobachtet, bei Patienten kann es zu orthostatischen Reaktionen kommen. Die maximale Senkung des Blutdrucks tritt gewöhnlich zwei bis sechs Stunden nach der Verabreichung ein. Bei hypertonen Patienten ist der Blutdruck im Stehen und im Liegen während der Doxazosin-Therapie vergleichbar.

Für Alphablocker liegen bis jetzt keine kontrollierten Interventionsstudien an Patienten mit Hypertonie vor, die eine Verringerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität gezeigt haben. Die ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) war eine aktiv-kontrollierte Studie, die untersuchen sollte, inwieweit Unterschiede zwischen 4 verschiedenen Klassen von Wirkstoffen (Diuretikum, Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer und Doxazosin) in den folgenden primären Zielparametern bestehen: Reduktion von letaler koronarer Herzkrankheit und nicht-letalem Herzinfarkt in Hochrisiko-Patienten ab 55 Jahren. Obwohl diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede bestanden, wurde der Doxazosin-Arm der Studie vorzeitig beendet, da Interimresultate zeigten, dass Patienten unter

Doxazosin im Vergleich zu Chlortalidon ein um 25% höheres Risiko für kombinierte kardiovaskuläre Erkrankungen (letale koronare Herzerkrankung, nicht-letaler Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisationsmaßnahmen, Angina, Herzinsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit) aufwiesen. In der Endauswertung fand sich unter Doxazosin im Vergleich zu Chlortalidon ein um 20% höheres Risiko für kombinierte kardiovaskuläre Erkrankungen (RR 1,20, 95% Konfidenzintervall 1,13-1,27) mit einem um 26% höheren Risiko für Schlaganfall (RR 1,26; 95% Konfidenzintervall 1,10-1,46) und einem um 80% höheren Risiko für Herzinsuffizienz (RR 1,80, 95% Konfidenzintervall 1,61- 2,02).

Benigne Prostatahyperplasie:

Doxazosin verbessert die Urodynamik bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie durch Tonusverminderung der glatten Muskulatur in Prostata, proximaler Urethra und Blasen Hals, wo hohe Konzentrationen an Alpha1-Adrenorezeptoren gefunden werden.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei benigner Prostatahyperplasie sind auch bei Langzeittherapie im Wesentlichen unverändert. Bei normotensiven Patienten mit benigner Prostatahyperplasie senkt Doxazosin den Blutdruck im Allgemeinen nicht signifikant.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Doxazosin wird nach oraler Gabe gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt nur einem geringen „First-Pass-Effekt“. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 63%. Spitzenplasmaspiegel werden nach etwa 2 Stunden erreicht.

Verteilung

Etwa 98% des zirkulierenden Doxazosin wird an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Elimination

Die Plasmaelimination ist biphasisch und die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 17 und 22 Stunden, wodurch eine einmal tägliche Gabe ausreichend ist.

Die Elimination erfolgt nach weitgehender Metabolisierung (O-Demethylierung und Hydroxylierung) hauptsächlich extrarenal, unter 5% werden unverändert ausgeschieden. 6'-Hydroxy-Doxazosin ist ein starker und selektiver Alphablocker und hat beim Menschen einen etwa 5%igen Anteil an der oralen Dosis.

Doxazosin wird weitgehend in der Leber metabolisiert. *In-vitro*-Studien lassen vermuten, dass die Elimination primär über CYP 3A4 erfolgt, CYP 2D6 und CYP 2C9 allerdings auch an der Elimination beteiligt sind, jedoch in geringerem Ausmaß.

Kinetik in speziellen Patientengruppen

Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Pharmakokinetik nicht signifikant verändert.

Über die Anwendung von Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und zu den Wirkungen von Arzneimitteln, die den Leberstoffwechsel beeinflussen (z.B. Cimetidin) liegen nur limitierte Daten vor. In einer klinischen Studie mit 12 Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion war die Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve (AUC) nach einmaliger Gabe von Doxazosin um 43% erhöht, und die Clearance um ca. 40% reduziert.

Da Doxazosin nahezu vollständig über die Leber metabolisiert wird, sollte Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien an trächtigen Kaninchen und Ratten, denen Tagesdosen verabreicht wurden, die zu Plasmakonzentrationen führten, die dem Vier- bzw. Zehn-Fachen der üblichen humantherapeutischen Exposition ($C_{\max}$ und AUC) entsprachen, ergaben keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten. Ein Dosierungsschema mit 82 mg/kg/Tag (das Achtfache der humantherapeutischen Exposition) war mit einer verminderten Überlebensrate der Feten assoziiert.

In Studien an laktierenden Ratten führte eine orale Einmaldosis von radioaktiv markiertem Doxazosin zur Anreicherung in der Muttermilch mit einer maximalen Konzentration, die ungefähr dem 20-Fachen der maternalen Plasmakonzentration entsprach. Auch wurde festgestellt, dass nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Doxazosin an trächtige Ratten radioaktives Material in die Plazenta übertrat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat (Typ A), Natriumlaurylsulfat und Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Doxazosin Hexal 2 mg – Tabletten

Blisterpackung aus Aluminium/PVC-Aclar zu 10 und 30 Stück

Doxazosin Hexal 4 mg – Tabletten

Blisterpackung aus Aluminium/PVC-Aclar zu 30 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Doxazosin Hexal 2 mg – Tabletten: 1-25237

Doxazosin Hexal 4 mg – Tabletten: 1-25238

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.02.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.05.2009

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig