

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxazosin 1A Pharma 2 mg - Tabletten
Doxazosin 1A Pharma 4 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Doxazosin 1A Pharma 2 mg – Tabletten:

1 Tablette enthält 2,42 mg Doxazosin als Mesilat, entsprechend 2 mg Doxazosin

Doxazosin 1A Pharma 4 mg – Tabletten:

1 Tablette enthält 4,85 mg Doxazosin als Mesilat, entsprechend 4 mg Doxazosin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Doxazosin 1A Pharma 2 mg – Tabletten:

1 Tablette enthält 88,78 mg Lactose-Monohydrat

Doxazosin 1A Pharma 4 mg – Tabletten:

1 Tablette enthält 177,55 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Längliche, bikonvexe, weiße Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften 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 1A Pharma 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 sollte wie oben beschrieben angepasst werden.

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/Tag. 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.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Doxazosin besonders vorsichtig dosiert werden.
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).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unverändert sind, gelten die üblichen Dosisempfehlungen.
Die Dosis sollte jedoch so niedrig wie möglich gehalten werden und Dosiserhöhungen nur unter strenger Beobachtung erfolgen.
Aufgrund seiner hohen Proteinbindung wird Doxazosin durch Dialyse nicht entfernt.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Es gelten die üblichen Dosisempfehlungen, die Dosis sollte jedoch so niedrig wie möglich gehalten werden und Dosiserhöhungen nur unter strenger Beobachtung erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxazosin 1A Pharma bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.
Aus diesem Grund wird die Anwendung nicht empfohlen.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxazosin, 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
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).¹
- Patienten mit bestehender Hypotonie.²

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

¹ Betrifft nur die Indikation Hypertonie

² 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 1A Pharma 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 Mitralstenose
- 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 werden, 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 schwerer 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 gesetzt werden.

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 Penistgewebes und dauerhaftem Potenzverlust kommen. Aus diesem Grund sollten betroffene Patienten umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Prostatahyperplasie

Bei Prostatahyperplasie darf Doxazosin 1A Pharma nur bei regelmäßiger urologischer Kontrolle angewendet werden.

Kinder

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

Doxazosin 1A Pharma enthält Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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.

Bei Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Substanzen, anderen Alpha-Blockern, Vasodilatoren und Nitraten verstärkt sich die antihypertensive Wirkung.

Gleichzeitige Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (z. B. Indometacin) 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.

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

Tierstudien haben gezeigt, dass Doxazosin in die Muttermilch akkumuliert. Doxazosin darf daher in der Stillzeit nicht angewendet werden bzw. vor einer Behandlung mit Doxazosin muss abgestillt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:

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

Selten: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Apathie, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Nervosität

Gelegentlich: Alpträume, Agitation, Depression, Schlafstörungen, Gedächtnisverlust, emotionale Labilität, gesteigerte Erregbarkeit,

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Häufig: Benommenheit, Parästhesie, orthostatischer Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaftrunkenheit

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

Herzkrankungen

Häufig: Palpitationen, Tachykardie, Brustschmerzen

Gelegentlich: Angina pectoris, Arrhythmien, Myokardinfarkt

Sehr selten: Bradykardie

Gefäßkrankungen

Häufig: Ödeme, Gesichtsdeme, 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, Laryngitis

Selten: Larynxödem

Sehr selten: Verstärkung von Bronchospasmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit

Gelegentlich: Verstopfung, Flatulenz, Erbrechen, Geschmackstörungen, Gastroenteritis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: abnormale Leberfunktionswerte

Sehr selten: Cholestase, Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, verstärktes Schwitzen

Gelegentlich: Alopezie, Purpura, Hautausschlag

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

Häufig: Ejakulationsstörungen

Gelegentlich: Impotenz

Sehr selten: Gynäkomastie, Priapismus

Nicht bekannt: Retrograde Ejakulation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächegefühl, Asthenie, Brustschmerzen, grippeartige Symptome, periphere Ödeme, Fatigue, Unwohlsein

Gelegentlich: Schmerzen, Gesichtsödeme, 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: Alpha-Adrenorezeptor-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 Blasenhal, 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.

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 1A Pharma 2 mg – Tabletten

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

Doxazosin 1A Pharma 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

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Doxazosin 1A Pharma 2 mg – Tabletten: 1-25239

Doxazosin 1A Pharma 4 mg – Tabletten: 1-25240

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.02.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.04.2009

10. STAND DER INFORMATION

November 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig