

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Retardtablette enthält 4 mg Doxazosin (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette

Weiß, runde, bikonvexe Retardtabletten mit der Aufschrift „DL“ auf einer Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Essenzielle Hypertonie.

Symptomatische Behandlung der Benigen Prostatahyperplasie.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 8 mg Doxazosin einmal täglich.

Essenzielle Hypertonie

Erwachsene:

Gewöhnlich 4 mg Doxazosin einmal täglich. Falls erforderlich, kann die Dosis bis auf 8 mg Doxazosin einmal täglich erhöht werden.

**Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** kann als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen Arzneimittel, z. B. einem Thiazid-Diuretikum, einem Beta-blocker, einem Kalziumantagonisten oder einem ACE-Hemmer eingesetzt werden.

Symptomatische Behandlung der Prostatahyperplasie

Erwachsene:

Gewöhnlich 4 mg Doxazosin einmal täglich. Falls erforderlich, kann die Dosis bis auf 8 mg Doxazosin einmal täglich erhöht werden.

**Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** kann bei Patienten mit Benigner Prostatahyperplasie (BPH) und erhöhtem oder normalem Blutdruck angewendet werden, da die Blutdruckveränderungen bei normotensiven Patienten klinisch unbedeutend sind. Bei hypertensiven Patienten werden beide Störungen gleichzeitig behandelt.

Ältere Patienten

Dieselbe Dosierung wie unter „Erwachsene“.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Veränderungen der Pharmakokinetik festgestellt wurden und keine Hinweise dafür vorliegen, dass Doxazosin eine bestehende Nierenschädigung verschlimmert, kann bei diesen Patienten die normale Dosis angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Anwendung von **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** an Pa-

tienten mit Zeichen einer Leberfunktionsstörung ist besondere Vorsicht geboten. Von Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Erfahrungen vor; die Anwendung von **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** bei diesen Patienten wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

**Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** kann zum Essen oder außerhalb einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Retardtabletten müssen ganz mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerkaut, zerteilt oder zerstoßen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Doxazosin ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen Chinazoline (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, einen chronischen Harnwegsinfekt oder Blasensteine aufweisen
- Patienten mit gastrointestinaler Obstruktion, ösophagealer Obstruktion oder verringertem Lumendurchmesser des Gastrointestinaltrakts in der Anamnese
- Stillzeit (bitte beachten Sie auch Abschnitt 4.6) (für die Indikation Hypertonie)
- Patienten mit Hypotonie (nur für die Indikation benigne Prostatahyperplasie)

Doxazosin ist bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie mit Überlaufblase, Anurie oder progressiver Niereninsuffizienz als Monotherapie kontraindiziert.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Informationen für den Patienten:

Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass die Retardtabletten als Ganzes eingenommen werden müssen. Die Retardtabletten dürfen weder zerkaut, geteilt oder zerstoßen werden.

Bei einigen retardierten Formulierungen ist der Wirkstoff von einem inerten, nicht-resorbierbaren Überzug umgeben, der zur kontrollierten Freisetzung des Wirkstoffes über einen längeren Zeitraum entwickelt wurde. Nach der Passage durch den Gastrointestinaltrakt wird die leere Tablettenhülle ausgeschieden. Die Patienten sollten informiert werden, dass kein Anlass zur Sorge besteht, wenn sie gelegentlich Rückstände im Stuhl entdecken, die wie eine Tablette aussehen.

Verkürzte Darmpassagen (z. B. nach einer chirurgischen Resektion) können eine inkomplette Resorption zur Folge haben. Angesichts der langen Halbwertszeit von Doxazosin ist die klinische Bedeutung dieser Tatsache unklar.

Bei Behandlungsbeginn:

Im Zusammenhang mit den alpha-blockierenden Eigenschaften von Doxazosin kann es, speziell am Anfang der Therapie bei Lagewechsel zu einer orthostatischen Hypotonie kommen, die 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 Doxazosin-Therapie 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 eingeschränkter Leberfunktion:

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 PDE-5-Inhibitoren:

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 einzuhalten. Mit Retardformulierungen von Doxazosin wurden keine Studien durchgeführt.

Anwendung bei Patienten mit Katarakt-Operation:

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder bis kurz vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat während Katarakt-Operationen das sog. „Intraoperative Floppy Iris Syndrom“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) auf. Da auch bei Anwendung anderer Alpha-Blocker vereinzelt das Auftreten einer IFIS gemeldet wurde, kann ein Gruppeneffekt nicht ausgeschlossen werden.

IFIS kann zu Komplikationen während der Operation führen. Deshalb sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte vor einer Kataraktoperation darüber informiert werden, ob die Patienten aktuell Alpha-Blocker anwenden oder diese früher erhielten.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** kann bei manchen 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 oder Indometacin hat.

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 Antikoagulanzen verabreicht. Ergebnisse aus Interaktionsstudien liegen jedoch nicht vor.

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Alpha-Blocker und anderer blutdrucksenkender Mittel.

In einer offenen, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Probanden bewirkte die Verabreichung einer Einzeldosis mit 1 mg Doxazosin am Tag 1 einer 4-tägigen Behandlung mit oralem Cimetidin (400 mg 2-mal täglich) zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Doxazosin um 10 %, aber zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren  $C_{max}$  oder der mittleren Halbwertszeit von Doxazosin. Der Anstieg der mittleren AUC von Doxazosin um 10 % bei Verabreichung mit Cimetidin liegt im Bereich der interindividuellen Schwankungen (27 %) der mittleren AUC für Doxazosin bei Verabreichung mit Placebo.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Indikation Hypertonie:

##### Schwangerschaft

Da es keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zu schwangeren Frauen gibt, ist die Sicherheit von Doxazosin in der Schwangerschaft nicht nachgewiesen. Entsprechend darf Doxazosin nur dann in der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das Risiko überwiegt. Auch wenn in tierexperimentellen Studien keine teratogenen Effekte beobachtet wurden, wurde unter extrem hohen Dosen bei Tieren eine verringerte fetale Überlebensrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

Doxazosin ist in der Stillzeit kontraindiziert, da sich das Arzneimittel in der Milch säugender Ratten anreichert und keine Informa-

tionen über einen Übergang des Arzneimittels in die Muttermilch beim Menschen vorliegen.

Alternativ muss abgestillt werden, wenn eine Behandlung mit Doxazosin notwendig ist (siehe auch Abschnitt 5.3).

Für die Indikation Benigne Prostatathyperplasie:

Dieser Abschnitt ist nicht anwendbar.

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

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen und Führen von Kraftfahrzeugen beeinträchtigt sein.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig  $\geq 1/10$ ,

Häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/100$ ,

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)

Siehe Tabelle auf Seite 3

##### 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](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:

Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten

ATC-Code: C02CA04

##### Hypertonie

Die Anwendung von **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** an Patienten mit Hypertonie führt zu einer klinisch relevanten Blutdrucksenkung als Folge einer Verminderung des systemischen Gefäßwiderstands. Diese Wirkung wird auf eine selektive Blockade der Alpha-1-Adrenozeptoren in den Gefäßen zurückgeführt. Bei einmal täglicher Anwendung tritt eine klinisch relevante Blutdrucksenkung ein, die

während des ganzen Tages bzw. 24 Stunden nach der Anwendung andauert. Bei den meisten Patienten lässt sich der Blutdruck bereits durch die Initialdosis von 4 mg **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** unter Kontrolle bringen. Durch die Behandlung mit **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** wurde bei Hypertonikern im Sitzen und im Stehen eine ähnliche Blutdrucksenkung erzielt.

Patienten, die wegen ihrer Hypertonie mit Doxazosin-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung behandelt werden, können auf **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** umgestellt und ihre Dosis kann unter Wahrung der Wirksamkeit und Verträglichkeit soweit erhöht werden, wie nötig.

Eine Gewöhnung wurde während einer Langzeitbehandlung mit Doxazosin nicht beobachtet. In seltenen Fällen war die Langzeitbehandlung mit einer Zunahme der Plasmapreninaktivität und einer Tachykardie verbunden.

Doxazosin hat einen positiven Einfluss auf die Blutfettwerte: Es bewirkt einen signifikanten Anstieg des HDL/Gesamtcholesterin-Quotienten (ca. 4–13 % der Ausgangswerte) und eine signifikante Abnahme der Gesamtglyzeride und des Gesamtcholesterins. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist noch unbekannt.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit Doxazosin zur Remission einer linksventrikulären Hypertrophie, zur Hemmung der Thrombozytenaggregation und zum Anstieg der Kapazität des Tissue-Plasminogen-Aktivatoren führt. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist noch nicht klar. Darüber hinaus erhöht Doxazosin die Insulinsensitivität von Patienten mit reduzierter Insulinsensitivität, aber auch hier ist die klinische Relevanz bislang ungewiss.

Doxazosin hat sich als frei von unerwünschten Stoffwechselwirkungen erwiesen und ist geeignet für die Behandlung von Patienten, die gleichzeitig an Asthma, Diabetes mellitus, linksventrikulärer Dysfunktion oder Gicht leiden.

##### Prostatathyperplasie

Bei Patienten mit Prostatathyperplasie führt **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** zu einer signifikanten Besserung der Urodynamik und der entsprechenden Symptome als Folge einer selektiven Blockade der Alpha-Adrenozeptoren im muskulären Stroma der Prostata, in der Prostatkapsel und am Blasenhalz. Die meisten Patienten mit Prostatathyperplasie lassen sich mit der Initialdosis einstellen.

Doxazosin hat sich als wirksamer Blocker der Alpha-1A-Adrenozeptoren erwiesen, des Subtyps also, zu dem über 70 % der adrenergen Rezeptoren in der Prostata zählen.

Über den gesamten empfohlenen Dosierungsbereich hat **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** nur geringe oder gar keine Auswirkungen auf den Blutdruck normotensiver Patienten mit Benigner Prostatathyperplasie (BPH).

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Atemwegsinfekte, Harnwegsinfekt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie, Thrombopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Allergische Arzneimittelreaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Anorexie, Gicht, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angst, Depression, Schlaflosigkeit
	Sehr selten	Agitiertheit, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit, Kopfschmerzen, Somnolenz
	Gelegentlich	Zerebrovaskuläre Ereignisse, Hypästhesie, Synkope, Tremor
	Sehr selten	Lageabhängiger Schwindel, Parästhesie
Augenerkrankungen	Sehr selten	Verschwommensehen
	Nicht bekannt	IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen, Tachykardie
	Gelegentlich	Angina pectoris, Myokardinfarkt
	Sehr selten	Bradykardie, Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie, orthostatische Hypotonie
	Sehr selten	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis
	Gelegentlich	Epistaxis
	Sehr selten	Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit
	Gelegentlich	Obstipation, Diarrhoe, Blähungen, Erbrechen, Gastroenteritis
	Nicht bekannt	Veränderungen des Geschmacksempfindens
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Veränderte Leberfunktionstests
	Sehr selten	Cholestase, Hepatitis, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus
	Gelegentlich	Hautausschlag
	Sehr selten	Alopezie, Purpura, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen, Myalgien
	Gelegentlich	Arthralgien
	Sehr selten	Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Zystitis, Harninkontinenz
	Gelegentlich	Dysurie, Hämaturie, Harndrang
	Sehr selten	Miktionsbeschwerden, Nykturie, Polyurie, gesteigerte Diurese
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotenz
	Sehr selten	Gynäkomastie, Priapismus
	Nicht bekannt	Retrograde Ejakulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schwächegefühl, Brustschmerz, grippeartige Symptome, periphere Ödeme
	Gelegentlich	Schmerzen, Gesichtssedeme
	Sehr selten	Erschöpfung, Unwohlsein
Untersuchungen	Gelegentlich	Gewichtszunahme

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Anwendung therapeutischer Dosen wird das in **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** enthaltene Doxazosin gut resorbiert; die Blutspiegel der Substanz steigen langsam an und erreichen ihr Maximum 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme. Die maximalen Plasmaspiegel betragen etwa ein Drittel derjenigen, die bei Anwendung derselben Doxazosin-Dosis in Form von Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung erreicht werden. Die Talspiegel nach 24 Stunden sind dagegen ähnlich. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin in **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** führen zu nur geringen Schwankungen der Plasmaspiegel. Der Quotient aus der maximalen und der minimalen Doxazosin-Konzentration bei Anwendung von **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** ist nicht einmal halb so groß wie der Quotient bei Anwendung von Doxazosin-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung. Im Steady state betrug die relative Bioverfügbarkeit von Doxazosin aus **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** im Vergleich zu der Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung 54 % bei Anwendung der 4-mg-Dosis und 59 % bei Anwendung der 8-mg-Dosis.

### Verteilung

Doxazosin wird im Plasma zu ca. 98 % an Proteine gebunden.

### Biotransformation

Doxazosin wird größtenteils abgebaut; weniger als 5 % der Substanz werden unverändert ausgeschieden. Doxazosin wird hauptsächlich mittels O-Demethylierung und Hydroxylierung abgebaut.

### Elimination

Die Elimination aus dem Plasma verläuft biphasisch, die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 22 Stunden; aufgrund dessen braucht das Arzneimittel nur einmal täglich verabreicht zu werden.

### Ältere Patienten

Studien zur Pharmakokinetik von Doxazosin bei älteren Patienten ergaben keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu jüngeren Patienten.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Studien zur Pharmakokinetik von Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ergaben auch keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen nur in beschränktem Umfang Daten zum Einsatz von Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und zu den Auswirkungen von Arzneimitteln vor, von denen bekannt ist, dass sie den Leberstoffwechsel beeinflussen (z. B. Cimetidin). In einer klinischen Studie mit 12 Probanden mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion war nach einmaliger Gabe von Doxazosin die AUC um 43 % erhöht und die orale Clearance um ca. 40 % reduziert. Bei der Anwendung von Doxazosin zur Behandlung

von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien an trächtigen Kaninchen und Ratten wurden den Versuchstieren Tagesdosen verabreicht, die zu Plasmakonzentrationen führten, die dem 4- bzw. 10fachen der üblichen humantherapeutischen Exposition ( $C_{max}$  und AUC) entsprachen. Die Studien ergaben keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten. Ein Verabreichungsschema mit 82 mg/kg/die (das 8fache der humantherapeutischen Exposition) war mit einer verminderten Überlebenswahrscheinlichkeit der Feten assoziiert.

Studien an laktierenden Ratten, die eine orale Einmaldosis von radioaktiv markiertem Doxazosin erhielten, ergaben eine Akkumulation in der Milch mit einer maximalen Konzentration, die ungefähr dem 20fachen der Konzentration im Plasma der Muttertiere entsprach. Auch wurde festgestellt, dass nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Doxazosin an trächtige Ratten radioaktives Material in die Plazenta übertrat.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Polyethylenoxide (USP)  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon K 29–32  
Butylhydroxytoluol (E 321)  
alpha-Tocopherol  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Natriumstearylumfumarat

#### Tablettenhülle

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-  
(1 : 1)-Dispersion 30 %  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Macrogol 1300–1600  
Titandioxid (E 171)

### 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-Blister  
Packung mit 30 Retardtabletten  
Packung mit 50 Retardtabletten  
Packung mit 100 Retardtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

59515.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
9. Juli 2004

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
17. August 2007

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt



## Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten

Für **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** wurde im Jahr 2004 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Doxazosin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat im nüchternen Zustand:

Siehe Tabelle und Abbildung

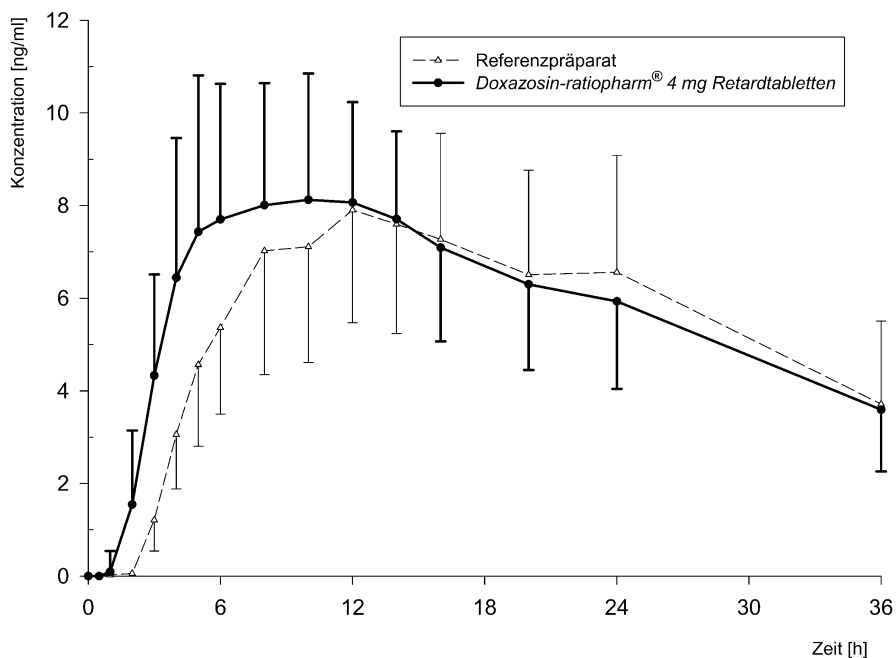
### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von 1 Retardtablette **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 104,7 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und  $C_{max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

	<b>Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten</b>		Referenzpräparat	
	(MW)	(CV [%])	(MW)	(CV [%])
$C_{max}$ [ng/ml]	8,92	31,03	8,35	27,39
$t_{max}$ [h]	8,64	49,25	13,14	34,61
$AUC_{0-72}$ [h x ng/ml]	263,62	29,51	251,69	36,56

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 $AUC_{0-72}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW geometrischer Mittelwert  
 CV Variationskoeffizient



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Doxazosin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Doxazosin-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat.