

Doxazosin AbZ 2 mg/4 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxazosin AbZ 2 mg Tabletten

Doxazosin AbZ 4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Doxazosin AbZ 2 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 2 mg Doxazosin als Doxazosinmesilat.

Doxazosin AbZ 4 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 4 mg Doxazosin als Doxazosinmesilat.

Sonstiger Bestandteil: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Beschreibung der Tabletten:

Doxazosin AbZ 2 mg Tabletten

weiße Oblongtabletten mit Bruchrille und einseitiger Prägung „D2“.

Doxazosin AbZ 4 mg Tabletten

weiße Oblongtabletten mit Bruchrille und einseitiger Prägung „D4“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxazosin AbZ Tabletten sind angezeigt zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Zu Beginn der Behandlung wird 1 mg Doxazosin 1-mal täglich eingenommen. In Abhängigkeit von der Wirksamkeit kann die Dosis individuell bei Bedarf jeweils nach 1–2 Wochen auf 2 mg Doxazosin 1-mal täglich, dann auf 4 mg Doxazosin 1-mal täglich und schließlich auf 8 mg Doxazosin 1-mal täglich gesteigert werden.

Die durchschnittliche Tagesdosis von Doxazosin beträgt in der Erhaltungstherapie: 2–4 mg Doxazosin 1-mal täglich.

Die maximale Tagesdosis von Doxazosin beträgt 16 mg Doxazosin.

Als Vorschlag für den Therapiebeginn kann folgendes Dosierungsschema empfohlen werden:

1.–8. Tag morgens 1 mg Doxazosin
9.–14. Tag morgens 2 mg Doxazosin

Anschließend individuelle Einstellung auf die erforderliche Erhaltungsdosis.

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung bei älteren Patienten und bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin bei älteren Patienten oder bei

Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert sind, kann die Behandlung dieser Patienten mit der üblichen Dosis durchgeführt werden. Jedoch sollte die Dosierung so niedrig wie möglich gehalten und bei Dosiserhöhungen der Patient sorgfältig überwacht werden.

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Doxazosin besonders vorsichtig dosiert werden. Bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletteneinnahme soll mit ausreichend Flüssigkeit erfolgen. Die Dauer der Anwendung wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

- 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, eine chronische Harnwegsinfektion oder Blasensteine aufweisen
- Stillzeit (bitte Abschnitt 4.6 beachten)

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einleitung der Therapie:

Im Zusammenhang mit den alpha-blockierenden Eigenschaften von Doxazosin kann es insbesondere zu Beginn der Therapie zu einer orthostatischen Hypotonie kommen, die sich als Schwindel und Schwächegefühl oder selten als Bewusstseinsverlust (Synkope) äußert. Daher gehört es zum umsichtigen ärztlichen Handeln, den Blutdruck zu Beginn der Therapie zu kontrollieren, um das Risiko orthostatischer Wirkungen zu minimieren. Der Patient sollte angewiesen werden, zu Beginn der Doxazosin-Therapie Situationen zu meiden, in denen es durch Schwindel und Schwächegefühl zu Verletzungen kommen könnte.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herz-erkrankungen:

Wie alle vasodilatorisch wirkenden Antihypertonika sollte Doxazosin bei Patienten mit folgenden akuten Herz-erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden:

- Lungenödem infolge einer Aorten- oder Mitralklappenstenose
- High-output-Herzinsuffizienz
- Rechtsherzinsuffizienz infolge Lungenembolie oder Perikarderguss
- Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Wie alle Arzneimittel, die vollständig über die Leber metabolisiert werden, sollte Doxazosin

bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen vorliegen, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Anwendung mit PDE-5-Inhibitoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und Doxazosin kann bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen. Um das Risiko für die Entwicklung einer orthostatischen Hypotonie zu minimieren, sollten die Patienten stabil auf die Alpha-Blocker-Therapie eingestellt sein, bevor sie Phosphodiesterase-5-Inhibitoren anwenden.

Anwendung bei Patienten, die sich einer Katarakt-Operation unterziehen:

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat das sog. „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) während Katarakt-Operationen auf. Da auch bei Anwendung anderer Alpha-1-Blocker vereinzelt das Auftreten eines IFIS gemeldet wurde, kann ein Gruppeneffekt nicht ausgeschlossen werden. IFIS kann während der Katarakt-Operation zu Komplikationen führen. In Voraussicht auf die Augenoperation sollte der operierende Arzt über die gegenwärtige oder vorherige Anwendung von Alpha-1-Blockern in Kenntnis gesetzt sein (siehe Abschnitt 4.8).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und Doxazosin kann bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Der größte Teil von Doxazosin im Plasma (98 %) ist an Proteine gebunden. In-vitro-Untersuchungen in Humanplasma haben gezeigt, dass Doxazosin keine Wirkung auf die Proteinbindung von Digoxin, Warfarin, Phenytoin oder Indometacin hat.

Herkömmliches Doxazosin wurde in der klinischen Praxis ohne unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen mit Thiaziddiuretika, Furosemid, Beta-Blockern, nicht-steroidalen Antirheumatika, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika und Antikoagulantien verabreicht. Daten aus formalen Wechselwirkungsstudien liegen jedoch nicht vor.

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Alpha-Blockern und anderen Antihypertonika.

In einer offenen, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Probanden führte die Verabreichung einer Einzeldosis von 1 mg Doxazosin am Tag 1 einer viertägigen Behandlung mit oralem Cimetidin (400 mg zweimal täglich) zu einer Zunahme der mittleren AUC von

Doxazosin AbZ 2 mg / 4 mg Tabletten

Doxazosin um 10 %, aber zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren C_{max} oder der mittleren Halbwertszeit von Doxazosin. Die Zunahme der mittleren AUC von Doxazosin um 10 % bei Verabreichung mit Cimetidin liegt im Bereich der interindividuellen Schwankung (27 %) der mittleren AUC für Doxazosin bei Verabreichung mit Placebo.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da es keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen gibt, ist die Sicherheit von Doxazosin in der Schwangerschaft nicht nachgewiesen. Entsprechend darf Doxazosin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das Risiko überwiegt. Zwar wurden in tierexperimentellen Studien keine teratogenen Effekte gesehen, aber unter extrem hohen Dosen wurde bei Tieren ein verringertes fetales Überleben beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Doxazosin ist in der Stillzeit kontraindiziert, da sich der Wirkstoff bei Ratten in der Muttermilch akkumuliert und keine Informa-

tionen zum Übergang des Wirkstoffs in die Milch stillender Frauen vorliegen. Alternativ müssen stillende Mütter abstillen, wenn eine Behandlung mit Doxazosin notwendig ist (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Fähigkeit zum Ausüben von Tätigkeiten wie das Bedienen von Maschinen oder Führen von Kraftfahrzeugen kann insbesondere zu Beginn der Behandlung beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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 Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

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.

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 durchgeführt werden, falls sie in einzelnen Fällen für angemessen gehalten werden.

Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, sollte ein Schock zunächst mit Volumenexpansion behandelt werden. Falls erforderlich, sollte dann eine vasopressorische Sub-

MedDRA 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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Leukopenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Arzneimittelreaktion			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Gicht, gesteigerter Appetit, Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Agitation, Depression, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität			
Erkrankungen des Nervensystems		Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen	Schlaganfall, Hypästhesie, Synkope, Tremor		Posturaler Schwindel, Parästhesie	
Augenerkrankungen					Verschwommen-sehen	Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS, siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Tinnitus			
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie	Angina pectoris, Myokardinfarkt		Bradykardie, Herzrhythmusstörungen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, orthostatische Hypotonie			Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis	Epistaxis		Bronchospasmen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit	Obstipation, Flatulenz, Erbrechen, Gastroenteritis, Diarrhö			Geschmacksstörungen

Fortsetzung auf Seite 3

Doxazosin AbZ 2 mg/4 mg Tabletten

Fortsetzung Tabelle

MedDRA 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
Leber- und Gallenerkrankungen			Abnorme Leberfunktionswerte		Cholestase, Hepatitis, Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus	Hautausschlag		Urtikaria, Alopezie, Purpura	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Myalgie	Arthralgie	Muskelkrämpfe, Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Zystitis, Harninkontinenz	Dysurie, erhöhte Miktionsfrequenz, Hämaturie	Polyurie	Gesteigerte Diurese, Miktionsstörungen, Nykturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz		Gynäkomastie, Priapismus	Retrograde Ejakulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Brustschmerz, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme	Schmerzen, Gesichtssedeme		Erschöpfung, Unwohlsein	
Untersuchungen			Gewichtszunahme			

stanz angewendet werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und bei Bedarf unterstützt werden.

Da Doxazosin in hohem Maße an Proteine gebunden ist, ist eine Dialyse nicht indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-1-Rezeptorenblocker/Antihypertensivum
ATC-Code: C02CA04

Doxazosin bewirkt durch selektive und kompetitive Blockade von postsynaptischen α_1 -Rezeptoren eine periphere Vasodilatation. Die Anwendung von Doxazosin beim Hypertoniker führt zur Senkung des Blutdrucks durch Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes.

Bei einer 1-mal täglichen Dosierung ist die Wirkung nach 24 h nach der Einnahme nachzuweisen. Nach Therapiebeginn kommt es zu einer allmählichen Senkung des Blutdrucks, orthostatische Reaktionen können auftreten. Die maximale Blutdrucksenkung wird normalerweise 2–6 h nach der Tabletteneinnahme erzielt.

Bei Hypertonikern sind die Blutdruckwerte unter Therapie mit Doxazosin im Liegen und im Stehen ähnlich.

Eine Toleranzentwicklung bezüglich der antihypertensiven Wirkung wurde bei Langzeittherapie mit Doxazosin bisher nicht beobachtet. Gelegentlich kommt es bei fortgesetzter Anwendung zum Anstieg der Plasmenreninaktivität und zu Tachykardien.

In klinischen Studien bewirkte Doxazosin eine geringe Reduktion der Plasmakonzentrationen von Triglyceriden und Gesamtcholesterin, auch der LDL-Fraktion. Ein geringer Anstieg des Quotienten von HDL/Gesamtcholesterin (etwa 4–13% Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert) wurde beobachtet.

tet. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse muss noch gezeigt werden.

Unter Behandlung mit Doxazosin konnte eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie festgestellt werden.

Nach einer Zwischenauswertung der ALL-HAT-Studie (Antihypertensive and Lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) wurde der Doxazosin-Arm im Vergleich zu Chlortalidon abgebrochen. Es wurde eine signifikant höhere (25%) Inzidenz von kombinierten kardiovaskulären Ereignissen und im Besonderen einer Herzinsuffizienz im Vergleich zur Chlortalidon-Gruppe gefunden. Das Risiko einer Herzinsuffizienz war etwa doppelt so hoch. Ein negativer Trend zu Schlaganfall und dem kombinierten Auftreten einer KHK war zu erkennen. Ein Unterschied in der Gesamt mortalität war zwischen dem Doxazosin- und dem Chlortalidon-Arm nicht zu erkennen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Doxazosin gut resorbiert, die Plasmaspitzenkonzentrationen werden etwa nach 2 h erreicht. Die Plasmaelimination verläuft biphasisch, die terminale Halbwertszeit beträgt 22 h und ermöglicht somit eine tägliche Einmalgabe.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 63%.

98,3% des Doxazosin im Plasma liegen in proteingebundener Form vor. Doxazosin wird hauptsächlich metabolisiert (O-Demethylierung und Hydroxylierung) und über die Faeces ausgeschieden (nur 5% einer verabreichten Dosis werden unverändert als Doxazosin mit den Faeces ausgeschieden). 6'-Hydroxy-Doxazosin ist ein potenter und selektiver α -Rezeptorenblocker und macht beim Menschen anteilmäßig 5% einer oralen Dosis aus. Deshalb trägt 6'-Hydroxy-Doxazosin wenig zum antihypertensiven Effekt von Doxazosin bei.

Studien bei älteren Personen und Patienten mit Niereninsuffizienz haben keine relevanten pharmakokinetischen Unterschiede ergeben.

Es liegen nur in begrenztem Umfang Daten über den Einsatz bei Patienten mit Leberinsuffizienz und die Wirkung von Medikamenten mit bekanntem Einfluss auf den Leberstoffwechsel (z.B. Cimetidin) vor. In einer klinischen Studie mit 12 Patienten mit geringgradiger Leberinsuffizienz war die Fläche unter der Kurve (AUC) um 43% erhöht und die Clearance nach oraler einmaliger Applikation um 30% vermindert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche zur Sicherheitspharmakologie, Langzeittoxikologie, Gentoxizität und Kanzerogenität ergaben keine Hinweise auf ein spezielles Risiko für die Anwendung beim Menschen. In Studien an trächtigen Kaninchen und Ratten wurden den Versuchstieren Tagesdosen verabreicht, die zu Plasmakonzentrationen führten, die dem 4- bzw. 10-fachen 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 8-fache 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 20-fachen 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.

Doxazosin AbZ 2 mg / 4 mg Tabletten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, wasserfreie Lactose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumlaurylsulfat, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium-Folie.

Doxazosin AbZ 2 mg Tabletten

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

Doxazosin AbZ 4 mg Tabletten

Packung mit 10 Tabletten

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Doxazosin AbZ 2 mg Tabletten

42030.01.00

Doxazosin AbZ 4 mg Tabletten

42030.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 23. Dezember 1998

Datum der Verlängerung der Zulassung:
 9. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt