

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Doxazosin-ratiopharm® 8 mg Retardtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Retardtablette enthält 8 mg Doxazosin (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „DH“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Essentielle Hypertonie.
Symptomatische Behandlung der benignen Prostata-Hyperplasie.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die maximal empfohlene Dosis beträgt 8 mg einmal täglich.

Essentielle Hypertonie**Erwachsene und ältere Patienten:**

Die Standarddosierung beträgt 4 mg Doxazosin einmal täglich. Falls nötig, kann die Dosis auf 8 mg einmal täglich erhöht werden. Es kann bis zu vier Wochen dauern, bis eine optimale Wirkung erreicht wird.

Doxazosin kann als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen Arzneimittel, z. B. Thiazid-Diuretika, Beta-Adrenorezeptoren-Blocker, Calcium-Antagonisten oder ACE-Inhibitoren angewendet werden.

Symptomatische Behandlung der Prostata-Hyperplasie**Erwachsene und ältere Patienten:**

Die Standarddosierung beträgt 4 mg Doxazosin einmal täglich. Falls nötig, kann die Dosis auf 8 mg einmal täglich erhöht werden.

Doxazosin kann sowohl bei normotensiven als auch hypertensiven Patienten mit benigner Prostata-Hyperplasie angewendet werden. Der Blutdruckabfall bei normotensiven Patienten ist in der Regel unbedeutend. Der Patient muss zu Beginn der Behandlung aufgrund des Risikos von orthostatischen Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden.

Es wurden keine Studien zur Dosis-Wirkungsbeziehung mit Retardtabletten von Doxazosin durchgeführt, was bedeutet, dass noch keine erhöhte Wirkung mit einer erhöhten Dosis (bis zu 8 mg) gezeigt wurde.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Doxazosin 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

Doxazosin sollte bei Patienten mit Anzeichen einer eingeschränkten Leberfunktion besonders vorsichtig eingesetzt werden. Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung vorliegen, wird die Anwendung von Doxazosin bei diesen Patienten 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

Die Tabletten müssen ganz mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerkaut, zerteilt oder zerstoßen werden.

Doxazosin-ratiopharm® 8 mg Retardtabletten kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese
- Patienten mit benigner Prostata-Hyperplasie und gleichzeitiger Stauung der oberen Harnwege, einem chronischen Harnwegsinfekt oder Blasensteinen
- Patienten mit gastrointestinaler Obstruktion, ösophagealer Obstruktion oder einem in irgendeinem Ausmaß verringerten Lumendurchmesser des Gastrointestinaltrakts in der Anamnese
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)¹
- Patienten mit Hypotonie²

¹ Nur für die Indikation Hypertonie

² Nur für die Indikation benigne Prostata-Hyperplasie

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Information für den Patienten:

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass die Doxazosin-Tabletten ganz geschluckt werden sollten. Sie sollten nicht zerkaut, zerteilt oder zerstoßen werden.

Der Wirkstoff in **Doxazosin-ratiopharm® 8 mg Retardtabletten** ist von einem inerten, nicht resorbierbaren Überzug umgeben, der für eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffes über einen verlängerten Zeitraum entwickelt wurde. Nach der Magen-Darm-Passage 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.

Eine ungewöhnlich kurze gastrointestinale Transitdauer (z. B. nach chirurgischer Resektion) kann zu einer unvollständigen Resorption führen. Angesichts der langen Halbwertszeit von Doxazosin ist die klinische Bedeutung dieser Tatsache unklar.

Behandlungsbeginn

Aufgrund der alpha-blockierenden Eigenschaften von Doxazosin kann es bei den Patienten zu einer orthostatischen Hypotension kommen, die sich in Schwindel und Schwäche oder, in seltenen Fällen, in Bewusstseinsverlust (Synkope) äußert, besonders zu Beginn der Behandlung. Deswegen ist es ratsam, den Blutdruck zu Behandlungsbeginn zu überwachen, um das potenzielle Risiko von orthostatischen Wirkungen zu verringern. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Situationen, in denen sie sich aufgrund von Schwindel oder Schwäche zu Beginn der Doxazosin-Therapie verletzen könnten, zu vermeiden.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herz-erkrankungen

Wie bei allen vasodilatorisch wirkenden Antihypertonika entspricht es einer vorsichtigen klinischen Vorgehensweise, Doxazosin bei Patienten mit folgenden akuten Herzbeschwerden vorsichtig einzusetzen:

- 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 Anzeichen einer eingeschränkten 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 Anwendung von Doxazosin und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren, z. B. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil) kann bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen. Um das Risiko einer orthostatischen Hypotonie zu vermindern, sollte der Patient vor Beginn der Medikation mit PDE-5-Inhibitoren stabil auf die Therapie mit Alpha-Blockern eingestellt sein. Zusätzlich ist zu empfehlen, die Behandlung mit PDE-5-Inhibitoren mit der niedrigsten möglichen Dosis zu beginnen und diese erst 6 Stunden nach der Anwendung von Doxazosin einzunehmen. Es wurden keine Studien mit Doxazosin-Zubereitungen mit verlängerter Freisetzung durchgeführt.

Anwendung bei Patienten mit Katarakt-Operation

Bei manchen Patienten, die gleichzeitig oder kürzlich mit Tamsulosin behandelt wurden, wurde während der Operation eine Erschlaffung des Iris Muskels (IFIS, „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“) beobachtet. Da auch bei Anwendung anderer Alpha-1-Blocker vereinzelt das Auftreten einer IFIS gemeldet wurde, kann ein Gruppeneffekt nicht ausgeschlossen werden. IFIS kann zu Komplikationen während der Katarakt-Operation führen. Deshalb sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte vor einer

Kataraktoperation darüber informiert werden, ob die Patienten aktuell Alpha-1-Blocker anwenden oder diese früher erhielten.

Doxazosin kann die Renin-Aktivität im Plasma und die renale Ausscheidung von Vanillin-Mandel-Säure beeinflussen.

Dies sollte bei der Interpretation von Laborwerten beachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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 konventionelle Tablette wurde in der klinischen Praxis ohne unerwünschte Wechselwirkungen in Kombination mit Thiaziddiuretika, Furosemid, Beta-Blockern, nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika und Antikoagulanzen verabreicht. Ergebnisse aus formalen 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 führte 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 gegen Placebo.

Nicht-steroidale Antirheumatika oder Östrogene können die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin verringern.

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

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Mitteln, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Indikation Hypertonie:

Schwangerschaft

Da keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien oder nur wenige Daten zur Anwendung von Doxazosin bei schwangeren

Frauen vorliegen, wurde die Unbedenklichkeit von Doxazosin während der Schwangerschaft nicht nachgewiesen. Dementsprechend sollte Doxazosin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen überwiegt. Obgleich in Tierstudien keine teratogenen Wirkungen festgestellt wurden, kam es bei Tieren unter extrem hohen Dosen zu einer verringerten Überlebensrate der Föten (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Doxazosin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da sich der Wirkstoff in der Milch von lactierenden Ratten anreichert. Es liegen keine Informationen über die Ausscheidung von Doxazosin bzw. seinen Metaboliten in die Milch bei stillenden Frauen vor.

Falls die Behandlung mit Doxazosin notwendig ist, sollten Mütter mit dem Stillen aufhören. Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob mit dem Stillen aufgehört oder die Therapie mit **Doxazosin-ratiopharm® 8 mg Retardtabletten** abgebrochen bzw. nicht durchgeführt werden sollte. Dabei sollte der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau beachtet werden.

Fruchtbarkeit

Tierstudien wiesen bei männlichen Ratten eine Fruchtbarkeitsreduktion nach Behandlung mit Doxazosin in einer Konzentration (20 mg/kg/Tag), die ein Vielfaches über der für den Menschen empfohlenen Tagesdosis lag (0,13 mg/kg/Tag, d. h. 8 mg/Tag für eine Person mit 60 kg), nach. Dieser Effekt war 2 Wochen nach Absetzen dieser Substanz reversibel (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Berichte über irgendwelche Wirkungen auf die männliche Fruchtbarkeit beim Menschen vor, die durch Doxazosin verursacht wurden.

Indikation benigne Prostata-Hyperplasie:
Entfällt.

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

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann Doxazosin die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen und Führen von Kraftfahrzeugen gering- bis mittelgradig beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Sollte es aufgrund einer Überdosierung zu einer Hypotonie kommen, sollte der Patient auf dem Rücken mit tiefer liegendem Kopf gelagert werden. Andere unterstützende Maßnahmen sollten im Einzelfall, falls als nötig erachtet, ergriffen werden.

Toxizität

Es gibt nur wenige Daten zur Wirkung einer Überdosierung. Eine Synkope trat bei einem fastenden Erwachsenen auf, der 16 mg Doxazosin zu sich genommen hatte. Ein 13-jähriges Kind zeigte eine moderate Intoxikation nach Aufnahme einer Maximaldosis von 40 mg Doxazosin.

Symptome

Kopfschmerzen, Schwindel, Bewusstlosigkeit, Synkope, Dyspnoe, Hypotonie, Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie. Übelkeit, Erbrechen. Möglicherweise Hypoglykämie und Hypokaliämie.

Behandlung

Magen entleeren und Aktivkohle, falls erforderlich. Im Fall einer Hypotonie ist der Kopf in eine niedrige Position (Kopftieflage) zu bringen, Verabreichung intravenöser Flüssigkeiten und bei Bedarf Vasopressoren (z. B. Noradrenalin oder Ephedrin) einsetzen. Wenn nötig, symptomatische Behandlung einleiten.

Aufgrund der hohen Proteinbindung von Doxazosin ist eine Dialyse nicht angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiadrenerge Mittel, peripher wirkend und Mittel bei benigner Prostata-Hyperplasie; Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten
ATC-Code: C02CA04

Der Wirkstoff in **Doxazosin-ratiopharm® 8 mg Retardtabletten** ist Doxazosin, ein Quinazolin-Derivat. Doxazosin hat aufgrund der selektiven und kompetitiven Blockade der post-synaptischen Alpha-1-Rezeptoren vasodilatatorische Eigenschaften.

Bei einer Einzeldosierung pro Tag kommt es nach der Einnahme bis zu 24 Stunden lang zu einer signifikanten Verringerung des Blutdrucks.

Während der Langzeit-Therapie mit konventionellen Doxazosin-Tabletten wurden keine Toleranzentwicklungen beobachtet. Selten kommt es bei einer Erhaltungstherapie zu einem Anstieg der Renin-Aktivität im Plasma und Tachykardie.

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

Doxazosin besitzt eine positive Wirkung auf Blutlipide, es führt zu einem mäßigen Anstieg des Verhältnisses von HDL zum Gesamtcholesterolgehalt (ungefähr 4 bis 13 % des Ausgangswertes). Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse muss noch geklärt werden.

Doxazosin verbessert das Ansprechen auf Insulin bei Patienten mit gestörter Sensitivität. Bei einer Behandlung mit konventionellen Doxazosin-Tabletten kann es zu einem Rückgang einer Linksherz-Hypertrophie kommen. Studien zur Auswirkung auf Mortalität und Morbidität wurden nicht abgeschlossen.

Hypertonie

Ergebnisse aus zwei Dosis-Wirkungsstudien (insgesamt 630 mit Doxazosin behandelte Patienten) zeigten, dass Patienten, die mit konventionellen Doxazosin-Tabletten in der Dosierung 1 mg, 2 mg oder 4 mg behandelt wurden, genauso gut kontrolliert waren wie bei einer Behandlung mit 4 mg Doxazosin-Retardtabletten.

Zwischenanalysen der Studie zur antihypertensiven und Lipid-verringenden Behandlung zur Herzinfarkt-Vermeidung („Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial“, ALLHAT) zeigten, dass Patienten mit Hypertonie und mindestens einem anderen klinischen Risikofaktor für eine Herzkranzgefäßerkrankung unter der Behandlung mit Doxazosin ein doppelt so hohes Risiko für eine chronische Herzinsuffizienz aufweisen als Patienten unter der Behandlung mit Chlorthalidon. Sie hatten außerdem ein um 25 % erhöhtes Risiko für das Entstehen von klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen. Die Doxazosin-Gruppe des ALLHAT wurde als Ergebnis dieser Befunde nicht weitergeführt. Es gab keinen Unterschied in der Mortalität.

Diese Ergebnisse sind aus verschiedenen Gründen schwierig zu interpretieren; dazu gehören auch die unterschiedlichen Auswirkungen auf den systolischen Blutdruck und das Absetzen von Diuretika in der Doxazosin-Gruppe vor Behandlungsbeginn. Die Ergebnisse wurden noch nicht vollständig analysiert.

Benigne Prostata-Hyperplasie

Doxazosin verhindert nachgewiesenermaßen Phenylephrin-induzierte Kontraktionen der Prostata. Hohe Konzentrationen von Alpha-1-Adrenozeptoren wurden in der glatten Prostata-Muskulatur, im proximalen Teil der Urethra und an der Harnblasenbasis gefunden. Diese beeinflussen den Tonus der glatten Muskulatur im prostatistischen Teil der Urethra. Die Blockade von Alpha-1-Adrenozeptoren durch Doxazosin reduziert den Muskeltonus im prostatistischen Teil der Urethra und erleichtert dadurch den Harnfluss. Dies stellt die pharmakologische Basis für den klinischen Einsatz von Doxazosin bei der Behandlung der benignen Prostata-Hyperplasie dar.

Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (mit insgesamt 1317 mit Doxazosin behandelten Patienten) wurden nur bei Patienten mit einem Basiswert von I-PSS > 12 und einem maximalen Urinfluss von

< 15 ml/sec durchgeführt. Ergebnisse aus diesen Studien zeigen, dass Patienten, die mit konventionellen Doxazosin-Tabletten in einer Dosierung von 1 mg, 2 mg oder 4 mg gut kontrolliert sind, mit 4 mg Doxazosin-Retardtabletten genauso gut kontrolliert sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption/Verteilung

Nach oraler Anwendung therapeutischer Dosen wird das in Retardtabletten enthaltene Doxazosin gut resorbiert mit Blutspiegeln, die 8 bis 9 Stunden nach der Einnahme langsam ihr Maximum erreichen. Die maximalen Plasmaspiegel betragen etwa ein Drittel derjenigen, die bei Anwendung derselben Doxazosin-Dosis in Form von konventionellen Tabletten erreicht werden. Die Talspiegel nach 24 Stunden sind dagegen ähnlich.

Doxazosin ist zu ungefähr 98 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation/Elimination

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

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

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Studien mit Doxazosin-Retardtabletten bei älteren Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pharmakokinetische Studien zu Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ergaben 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. 30 % reduziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Ergebnisse aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, zu karzinogenem Potential oder zur Reproduktionstoxizität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

Kanzerogenität

Langzeitverabreichungen (24 Monate) von Doxazosin im Futter bis zur maximal tolerierten Dosis verursachten kein vermehrtes Auftreten von Tumoren bei Ratten. Die höchste Dosis, die in dieser Studie geprüft wurde, war verbunden mit einem AUC-

Wert (ein Maßstab für die systemische Belastung), der dem 8-fachen des AUC-Wertes für den Menschen entsprach. Die Substanz wies auch keine karzinogene Aktivität bei Mäusen auf.

Mutagenität

In-vivo- und *In-vitro*-Mutagenitätsstudien offenbarten kein genotoxisches Potential.

Reproduktionstoxizität

Studien an Ratten ergaben eine Fruchtbarkeitsreduktion bei männlichen Tieren, die oral mit Dosen von 20 mg/kg/Tag behandelt wurden (aber nicht bei einer Dosis von 5 oder 10 mg/kg/Tag). Die AUC-Werte betrugen ungefähr das 4-fache der AUC-Werte bei Menschen, die Dosen von 12 mg/Tag erhielten. Dieser Effekt war 2 Wochen nach Absetzen der Substanz reversibel.

Es liegen keine Berichte über irgendwelche Wirkungen auf die männliche Fruchtbarkeit beim Menschen vor, die durch Doxazosin verursacht wurden.

Doxazosin wies weder bei Ratten noch bei Mäusen ein teratogenes Potential auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Macrogol
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)
All-rac- α -Tocopherol
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)

Tablettenhülle

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Macrogol
Titandioxid

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

100 Tabletten in Blisterpackungen aus PVC/PVDC- und Aluminiumfolie.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

82272.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. September 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt