

Doxazosin-ratiopharm[®] 8 mg Retardtabletten

ratiopharm

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 Anwendung

Dosierung

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-Adrenozeptoren-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.

Niereninsuffizienz

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.

Doxazosin-ratiopharm[®] 8 mg Retardtabletten

ratiopharm

Leberinsuffizienz

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 Doxazosin, Chinazoline 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

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 Herzerkrankungen

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

Leberinsuffizienz

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.

Doxazosin-ratiopharm[®] 8 mg Retardtabletten

ratiopharm

Anwendung zusammen mit PDE-5-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Doxazosin und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren, z. B. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil) 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 vermindern, wird empfohlen, dass die Behandlung mit einem PDE-5-Inhibitor erst dann begonnen wird, wenn der Patient durch eine Alphablockertherapie hämodynamisch stabil ist. Weiterhin wird empfohlen, die Behandlung mit einem PDE-5-Inhibitor mit der geringstmöglichen Dosis zu beginnen und einen Abstand von 6 Stunden zu der Einnahme von Doxazosin einzuhalten. Es wurden keine Studien mit Doxazosin-Zubereitungen mit verlängerter Freisetzung durchgeführt.

Anwendung bei Patienten mit Katarakt-Operation

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat während Katarakt-Operationen das „Intraoperative-Floppy-Iris-Syndrom“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) auf. Da auch bei Anwendung anderer Alpha-1-Blocker vereinzelt das Auftreten eines IFIS gemeldet wurde, kann ein Gruppeneffekt nicht ausgeschlossen werden. IFIS kann zu verstärkten Verfahrenskomplikationen während einer Katarakt-Operation führen. Deshalb sollte der Kataraktchirurg vor der Operation darüber informiert werden, ob die Patienten aktuell Alpha-1-Blocker anwenden oder diese früher erhielten.

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.

Prostatakarzinom-Screening

Ein Prostatakarzinom verursacht viele Symptome, die auch mit BPH assoziiert sind, und beide Erkrankungen können nebeneinander bestehen. Ein Prostatakarzinom sollte daher vor Beginn einer Therapie mit Doxazosin zur Behandlung von BPH-Symptomen ausgeschlossen werden.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Doxazosin-ratiopharm[®] 8 mg Retardtabletten enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

In-vitro -Studien weisen darauf hin, dass Doxazosin ein Substrat von Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) ist. Vorsicht ist geboten, wenn Doxazosin gleichzeitig mit einem starken CYP-3A4-Hemmer gegeben wird, z. B. Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin oder Voriconazol (siehe Abschnitt 5.2).

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 Antikoagulantien 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, placebokontrollierten 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Indikation Hypertonie:

Schwangerschaft

Da keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien 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 mögli-

Doxazosin-ratiopharm[®] 8 mg Retardtabletten

ratiopharm

che 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

Es hat sich gezeigt, dass der Übertritt von Doxazosin in die Muttermilch sehr gering ist (relative Dosis beim Säugling unter 1 %), dennoch sind nur limitiert Daten vom Menschen vorhanden. Ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden, deshalb sollte Doxazosin nur angewendet werden, wenn, nach Ansicht des Arztes, der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken übersteigt.

Indikation benigne Prostata-Hyperplasie:

Entfällt

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

Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen kann beeinträchtigt sein, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Doxazosin.

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

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	Verschwommen sehen
	Nicht bekannt	IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) (siehe Abschnitt 4.4)
<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)

Doxazosin-ratiopharm[®] 8 mg Retardtabletten

ratiopharm

<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
	Selten	Gastrointestinale Obstruktion
<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 Knochenkrankungen</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, Gesichtssödeme
	Sehr selten	Erschöpfung, Unwohlsein
<i>Untersuchungen</i>	Gelegentlich	Gewichtszunahme

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.

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 vasodilatorische Eigenschaften.

Hypertonie

Bei Hypertonikern führt die Anwendung von Doxazosin zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks durch Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes. Diese Wirkung beruht wahrscheinlich auf der selektiven Blockade von vaskulären Alpha-1-Adrenozeptoren. Bei einmal täglicher Dosierung ist die klinisch signifikante Blutdrucksenkung über den ganzen Tag und noch 24 Stunden nach der Einnahme nachzuweisen. Mit der Anfangsdosis wird bei den meisten Patienten eine ausreichende Blutdruckeinstellung erreicht. Bei Hypertonikern sind die Blutdruckwerte unter Doxazosin-Therapie im Liegen und Stehen ähnlich. Bei Normotonikern zeigte konventionelles Doxazosin, gegeben in Form des empfohlenen Dosierungsschemas, nur eine geringe bzw. gar keine Wirkung auf den Blutdruck. Im Gegensatz zu nicht selektiven Alpha-Adrenozeptor-Blockern ist ein Eintreten von Toleranz bei Langzeittherapie mit Doxazosin nicht beobachtet worden. Gelegentlich wurden bei fortgesetzter Anwendung ein Anstieg der Plasmareninaktivität und Tachykardien beobachtet.

Doxazosin hat eine günstige Wirkung auf Blutfette mit einem geringen Anstieg des Quotienten von HDL/Gesamtcholesterin (etwa 4 % bis 13 % Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert). Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse muss noch gezeigt werden.

Die Behandlung mit konventionellem Doxazosin führte zur Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie. Es gibt keine placebokontrollierten Studien zur Untersuchung der Auswirkung von unretardierten Doxazosin-Tabletten und Doxazosin-Retardtabletten auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität. Die vorläufigen Ergebnisse der ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) zeigten zwischen Doxazosin und der aktiven Vergleichssubstanz Chlortalidon keine Unterschiede im Hinblick auf die primären Studienendpunkte koronare Herzkrankheit mit letalem Ausgang/nicht letaler Myokardinfarkt oder Mortalität allgemein. Bei Chlortalidon handelt es sich um einen Wirkstoff, der in placebokontrollierten Studien erwiesenermaßen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senkt. Der Doxazosinarm der ALLHAT-Studie wurde abgebrochen, nachdem keine Überlegenheit von Doxazosin bezüglich des primären Studienendpunkts gefunden wurde und wegen eines um 25 % statistisch signifikant erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei den Patienten, die konventionelles Doxazosin erhielten, im Vergleich zu Patienten, die mit dem Diuretikum Chlortalidon behandelt wurden. Dieses Ergebnis war hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass das Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Herzinsuffizienz im Doxazosinarm doppelt so hoch war wie im Diuretikumarm. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Doxazosin und dem Auftreten einer Herzinsuffizienz wurde nicht festgestellt.

Darüber hinaus verbessert Doxazosin die Insulinempfindlichkeit bei Patienten mit einer bestehenden Einschränkung.

Konventionelles Doxazosin hat keine ungünstigen Auswirkungen auf den Fett- und Glucosestoffwechsel und ist geeignet zur Anwendung bei Diabetikern und bei Patienten mit benigner Prostata-Hyperplasie. Die Ansprechraten aus den beiden primären Studien zur Wirksamkeit (mit insgesamt 630 mit Doxazosin behandelten Patienten) zeigten, dass Patienten, die mit 1 mg, 2 mg oder 4 mg unretardiertem Doxazosin eingestellt waren, ebenso gut mit Doxazosin-Retardtabletten eingestellt werden konnten.

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

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.

Verteilung

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. Doxazosin wird extensiv in der Leber metabolisiert. *In-vitro* -Studien weisen darauf hin, dass der Haupteliminationsweg über CYP 3A4 ist. CYP 2D6 und CYP 2C9 sind jedoch ebenfalls an der Elimination beteiligt, aber in geringerem Maße.

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

Präklinische Ergebnisse aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, zu karzinogenem Potential und zur gastrointestinalen Toleranz zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

Obwohl tierexperimentelle Untersuchungen keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung ergeben haben, wurde bei Tieren mit Dosen, die etwa 300-mal höher waren als die empfohlene Höchstdosis beim Menschen, eine verringerte fetale Überlebensrate beobachtet.

Bei Versuchen mit laktierenden Ratten zeigte sich nach oraler Einmalgabe von 1 mg/kg [²⁻¹⁴C]-Doxazosin, dass Doxazosin in der Muttermilch von Ratten mit maximal dem etwa 20-Fachen der mütterlichen Plasmakonzentration akkumuliert.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.6.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Macrogol

Mikrokristalline Cellulose

Povidon

Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)

All-*rac*- alpha-Tocopherol

Siliciumdioxid-Hydrat

Natriumstearylumarat (Ph.Eur.)

Doxazosin-ratiopharm[®] 8 mg Retardtabletten

ratiopharm

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/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. September 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig