

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cardular® PP 4 mg, Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Cardular PP 4 mg Retardtablette enthält 4,85 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 4,0 mg Doxazosin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium (11,4 mg pro Tablette)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Cardular-PP-4-mg-Retardtabletten sind runde, bikonvexe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cardular PP 4 mg ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei der Mehrzahl der mit Cardular PP 4 mg behandelten Patienten ist eine Dosierung von 4 mg einmal täglich ausreichend. Bis zum Erreichen der optimalen Wirkung von Cardular PP 4 mg kann es bis zu 4 Wochen dauern. Falls notwendig, kann die Dosierung entsprechend dem therapeutischen Ansprechen des Patienten nach diesem Zeitraum auf 8 mg Doxazosin einmal täglich erhöht werden.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 8 mg Doxazosin einmal täglich.

Cardular PP 4 mg kann als Monotherapie zur Blutdruckkontrolle eingesetzt werden. Außerdem kann Cardular PP 4 mg bei Patienten, die mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel allein nicht ausreichend eingestellt werden können, zusätzlich zu anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln wie einem Thiaziddiuretikum, Betablocker, Calciumantagonisten oder Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor angewendet werden.

Ältere

Es gelten die normalen Dosierungsempfehlungen für Erwachsene.

Niereninsuffizienz

Da die Pharmakokinetik von Doxazosin bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert ist und es keine Hinweise gibt, dass Doxazosin eine bestehende eingeschränkte Nierenfunktion verschlechtert, gelten bei diesen Patienten die normalen Dosierungsempfehlungen.

Leberinsuffizienz

Siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Cardular PP bei Kindern oder Jugendlichen sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Cardular PP 4 mg kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Retardtabletten sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden. Die Retardtabletten dürfen weder gekaut, zerteilt noch zerstoßen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Cardular PP 4 mg ist kontraindiziert:

1. bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxazosin, Chinazoline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
2. bei Patienten mit anamnestisch bekannter gastrointestinaler oder ösophagealer Obstruktion oder verringertem Lumendurchmesser des Gastrointestinaltrakts,
3. bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die gleichzeitig eine Stauung der oberen Harnwege, einen chronischen Harnwegsinfekt oder Blasensteine aufweisen,
4. bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Information für den Patienten

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass die Cardular-PP-4-mg-Retardtabletten als Ganzes geschluckt werden müssen. Die Retardtabletten dürfen weder gekaut, zerteilt noch zerstoßen werden.

In Cardular PP 4 mg ist der Wirkstoff von einer inerten, nicht absorbierbaren Hülle umschlossen, die zur kontrollierten Freisetzung des Wirkstoffes über einen verlängerten 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 Darmpassagezeiten (z. B. nach einer chirurgischen Resektion) können eine unvollständige Resorption zur Folge haben. Angesichts der langen Halbwertszeit von Doxazosin ist die klinische Bedeutung dieser Tatsache unklar.

Bei Behandlungsbeginn

Im Zusammenhang mit den alphablokierenden Eigenschaften von Doxazosin kann es, speziell am Anfang der Therapie, bei Lagewechsel zu einem Blutdruckabfall kommen, der 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 Doxazosintherapie Situationen zu meiden, bei denen Schwindel und Schwächegefühl zu einem Verletzungsrisiko führen könnten.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herzbeschwerden

Wie bei allen anderen vasodilatatorisch wirkenden Antihypertonika ohnehin üblich, sollte Doxazosin 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 Leberinsuffizienz

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 Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Hemmstoffen

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 PDE-5-Hemmstoff erst dann begonnen wird, wenn der Patient durch eine Alphablockertherapie hämodynamisch stabil ist. Weiterhin wird empfohlen, die Behandlung mit einem PDE-5-Hemmstoff mit der geringstmöglichen Dosis zu beginnen und einen Abstand von 6 Stunden zu der Einnahme von Cardular PP 4 mg einzuhalten. Mit Retardformulierungen von Doxazosin wurden keine Studien durchgeführt.

Anwendung bei Patienten mit Kataraktoperation

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat während Kataraktoperationen 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 Kataraktoperation 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 Penisschwabes und dauerhaftem Potenzverlust kommen. Aus diesem Grund sollten betroffene Patienten umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Doxazosin zusammen mit PDE-5-Hemmstoffen (z. B. Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil) kann bei einigen 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 und 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 Standardtablette wurde in der klinischen Praxis ohne unerwünschte Wechselwirkungen in Kombination mit Thiaziddiuretika, Furosemid, Betablockern, nichtsteroidalen Antiphlogistika, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika und Antikoagulanzen verabreicht. Ergebnisse aus Interaktionsstudien liegen jedoch nicht vor.

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Alphablocker und anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

In einer offenen, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Probanden führte die Verabreichung einer Einzeldosis von 1 mg Doxazosin an Tag 1 eines 4-tägigen Behandlungsregimes mit oralem Cimetidin (400 mg zweimal täglich) zu einer 10%igen Erhöhung der durchschnittlichen AUC von Doxazosin bei keinen statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren C_{max} oder der durchschnittlichen Halbwertszeit von Doxazosin. Der 10%ige Anstieg der durchschnittlichen AUC von Doxazosin zusammen mit Cimetidin liegt innerhalb der interindividuellen Variationsbreite (27 %) der durchschnittlichen AUC von Doxazosin zusammen mit Placebo.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da es keine entsprechenden und gut kontrollierten Studien während der Schwangerschaft gibt, ist die Sicherheit von Cardular PP 4 mg während der Schwangerschaft nicht nachgewiesen. Daher sollte Cardular PP 4 mg während der Schwangerschaft nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden. In tiexperimentellen Studien wurden zwar keine teratogenen Effekte gefunden, bei extrem hohen Dosen wurde jedoch im Tierversuch eine verminderte fötale Überlebensrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es hat sich gezeigt, dass der Übertritt von Doxazosin in die Muttermilch sehr gering ist

(relative Dosis 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.

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 Cardular PP 4 mg.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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, 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: Postsynaptischer Alpha-1-Rezeptoren-Blocker; Antihypertonikum, ATC-Code: C02C A04

Cardular PP bewirkt durch selektive und kompetitive Blockade von postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren eine periphere Vasodilatation.

Bei Hypertonikern führt die Anwendung von Cardular PP zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks durch Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes. Diese Wirkung beruht wahrscheinlich auf der selektiven Blockade von vaskulären Alpha-1-Rezeptoren. Bei einmal täglicher Dosierung ist die Wirkung 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 Cardular-PP-Therapie im Liegen und

Systemorganklasse (MedDRA)	Nebenwirkung
<i>Häufigkeit</i>	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Häufig</i>	Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Sehr selten</i>	Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Gelegentlich</i>	allergische Arzneimittelreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Gelegentlich</i>	Anorexie, Gicht, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Ängstlichkeit, Depressionen, Schlaflosigkeit
<i>Sehr selten</i>	Agitiertheit, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig</i>	Benommenheit, Kopfschmerzen, Somnolenz
<i>Gelegentlich</i>	zerebrovaskuläre Ereignisse, Hypästhesien, Synkope, Tremor
<i>Sehr selten</i>	lageabhängiger Schwindel, Parästhesien
Augenerkrankungen	
<i>Sehr selten</i>	verschwommenes Sehen
<i>Nicht bekannt</i>	IFIS (Intraoperative-Floppy-Iris-Syndrom; siehe Abschnitt 4.4)

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Nebenwirkung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Häufig</i>	Schwindel
<i>Gelegentlich</i>	Tinnitus
Herzerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Palpitationen, Tachykardie
<i>Gelegentlich</i>	Angina pectoris, Myokardinfarkt
<i>Sehr selten</i>	Bradykardie, Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Hypotonie, lageabhängige Hypotonie
<i>Sehr selten</i>	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig</i>	Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis
<i>Gelegentlich</i>	Nasenbluten
<i>Sehr selten</i>	Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig</i>	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit
<i>Gelegentlich</i>	Obstipation, Durchfall, Blähungen, Erbrechen, Gastroenteritis
<i>Selten</i>	gastrointestinale Obstruktion
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	veränderte Leberfunktionstests
<i>Sehr selten</i>	Cholestase, Hepatitis, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Häufig</i>	Pruritus
<i>Gelegentlich</i>	Hautausschlag
<i>Sehr selten</i>	Haarausfall, Purpura, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
<i>Häufig</i>	Rückenschmerzen, Myalgie
<i>Gelegentlich</i>	Arthralgien
<i>Sehr selten</i>	Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>Häufig</i>	Zystitis, Harninkontinenz
<i>Gelegentlich</i>	Dysurie, Hämaturie, Harndrang
<i>Sehr selten</i>	Miktionsstörungen, Nykturie, Polyurie, gesteigerte Diurese
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<i>Gelegentlich</i>	Impotenz
<i>Sehr selten</i>	Gynäkomastie, Priapismus
<i>Nicht bekannt</i>	retrograde Ejakulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Häufig</i>	Schwächegefühl, Brustschmerzen, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme
<i>Gelegentlich</i>	Schmerzen, Gesichtsoedem
<i>Sehr selten</i>	Erschöpfung, Unwohlsein
Untersuchungen	
<i>Gelegentlich</i>	Gewichtszunahme

Stehen ähnlich. Bei Normotonikern zeigte Doxazosin, gegeben in Form der Standardtablette entsprechend dem empfohlenen Dosierungsschema, nur eine geringe bzw. gar keine Wirkung auf den Blutdruck. Im Gegensatz zu nicht selektiven Alpha-Rezeptoren-Blockern ist ein Eintreten von Toleranz bei Langzeittherapie mit Cardular PP 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 Doxazosin in Form der Standardtablette führte zur Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie. Es gibt keine placebokontrollierten Studien zur Untersuchung der Auswirkung von Cardular oder Cardular PP 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 einem um 25 % statistisch signifikant erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei den Patienten, die Doxazosin in Form der Standardtablette 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.

Doxazosin in Form der Standardtablette hat keine ungünstigen Auswirkungen auf den Fett- und Glucosestoffwechsel und ist geeignet zur Anwendung bei Diabetikern und bei Patienten mit benigner Prostatahypertrophie.

Die Ansprechraten aus 2 Studien zur Wirksamkeit (mit insgesamt 630 behandelten Patienten) zeigten, dass Patienten, die mit 1 mg, 2 mg oder 4 mg Doxazosin in Form der Standardtablette eingestellt waren, ebenso gut mit Cardular PP 4 mg eingestellt werden konnten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation therapeutischer Dosen wird Doxazosin aus Cardular PP gut resorbiert, wobei die Plasmaspitzenkonzentrationen 8 bis 9 Stunden nach Einnahme erreicht werden. Maximale Plasmaspiegel entsprechen rund einem Drittel der Werte, die bei der gleichen Dosierung von Doxazosin in Form der Standardtablette erreicht werden. Die Minimalspiegel (Trough) nach 24 Stunden sind bei beiden Formen ähnlich hoch.

Die pharmakokinetischen Charakteristika von Cardular PP führen zu einem gleichmäßigeren Plasmakonzentrationsprofil.

Das Verhältnis von Maximal- zu Minimalspiegeln (Peak/Trough-Ratio) von Cardular PP ist etwa halb so groß wie das von Doxazosin in Form der Standardtablette.

Im Steady State war die relative Bioverfügbarkeit von Doxazosin aus Cardular PP im Verhältnis zur Standardtablette 54 % bei der 4-mg-Dosis und 59 % bei der 8-mg-Dosis.

Pharmakokinetische Studien mit Cardular PP bei älteren Patienten haben gezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zu jüngeren Patienten bestehen.

Biotransformation/Elimination

Basis für die einmal tägliche Gabe ist die biphasische Plasmaelimination und die terminale Halbwertszeit von 22 Stunden. Doxazosin unterliegt einer ausgeprägten Metabolisierung, weniger als 5 % werden unverändert ausgeschieden.

Pharmakokinetische Studien mit Doxazosin in Form der Standardtablette bei Patienten mit Niereninsuffizienz haben gezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zu Patienten mit normaler Nierenfunktion bestehen.

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 scheinbare Clearance nach oraler einmaliger Applikation um 40 % vermindert.

Doxazosin liegt zu ungefähr 98 % in plasma-proteingebundener Form vor.

Doxazosin wird primär durch O-Demethylierung und Hydroxylierung metabolisiert. 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 am Metabolismus beteiligt, aber in geringerem Maße.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche zur Sicherheitspharmakologie, Langzeittoxikologie, Genotoxizität, Kanzerogenität und gastrointestinalen Toleranz ergaben keine Hinweise auf ein spezielles Risiko für die Anwendung beim Menschen.

Obwohl tierexperimentelle Untersuchungen keinen Hinweis auf eine teratogene Wir-

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

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.6.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 200.000
 Hypromellose (2%ige Lösung: 5 mPa·s)
 Eisen(III)-oxid (E 172)
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
 Macrogol 5.000.000
 Natriumchlorid
 Celluloseacetat
 Macrogol 3.350
 Hypromellose (2%ige Lösung: 15 mPa·s)
 Titandioxid (E 171)
 Schellack
 Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterstreifen aus Aluminium/ Aluminiumfolie: 3 Jahre

PVC/ PVdC-Blisterstreifen mit Aluminiumfolie: 2 Jahre

Flaschen: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Erhältlich in PVC/ PVdC-Blisterstreifen mit Aluminiumfolie zu 7, 14 und 10 Tabletten in Packungsgrößen zu 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 und 100 Tabletten; 50 Tabletten (als Einzeldosis-Packung mit Blisterstreifen zu 5 oder 10 Tabletten); 140 Tabletten (Klinikpackung).

Erhältlich in Blisterstreifen aus Aluminium/ Aluminiumfolie zu 7, 14 und 10 Tabletten in Packungsgrößen zu 7, 10, 14, 20, 28, 30 **[N 1]**, 50, 98 und 100 Tabletten **[N 3]**; 50 Tabletten (als Einzeldosis-Packung mit Blisterstreifen zu 5 oder 10 Tabletten); 300 Tabletten (Klinikpackung).

Erhältlich in weißen, undurchsichtigen HDPE-Flaschen mit kindersicherem Verschluss und Trockenmittel zu 30 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Pharma GmbH
 Lütticher Straße 5
 53842 Troisdorf
 Tel.: 0800 5500634

8. ZULASSUNGSNUMMER

40633.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 4. Dezember 1997
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 13. Januar 2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt