

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 4 mg Doxazosin (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essenzielle Hypertonie.

Symptomatische Behandlung der Benigen Prostatahyperplasie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 8 mg Doxazosin einmal täglich.

Essenzielle Hypertonie

Erwachsene:

Gewöhnlich 4 mg Doxazosin einmal täglich. Es kann bis zu vier Wochen dauern, bis eine optimale Wirkung erzielt wird. Falls erforderlich, kann die Dosis bis auf 8 mg Doxazosin einmal täglich erhöht werden.

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

Symptomatische Behandlung der Prostatahyperplasie

Erwachsene:

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

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

Ältere

Dieselbe Dosierung wie unter „Erwachsene“.

Niereninsuffizienz

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

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten

ratiopharm

Leberinsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Doxazosin ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen Doxazosin, Chinazolin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese
- Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die gleichzeitig eine Stauung der oberen Harnwege, einen chronischen Harnwegsinfekt oder Blasensteine aufweisen
- Patienten mit gastrointestinaler Obstruktion, ösophagealer Obstruktion oder verringertem Lumendurchmesser des Gastrointestinaltrakts in der Anamnese
- Patienten mit Hypotonie (nur für die Indikation benigne Prostatahyperplasie)

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Informationen für den Patienten:

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

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

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

Bei Behandlungsbeginn:

Im Zusammenhang mit den alpha-blockierenden Eigenschaften von Doxazosin kann es, speziell am Anfang der Therapie bei Lagewechsel zu einer orthostatischen Hypotonie kommen, die sich in Form von Schwindel und Schwächegefühl oder selten als Bewusstseinsverlust (Synkope) manifestiert. Es entspricht daher einem umsichtigen ärztlichen Handeln, den Blutdruck zu Beginn der Therapie zu beobachten, um das Risiko von Blutdruckabfällen bei Lagewechsel zu minimieren. Der Patient sollte angewiesen werden, zu Beginn der Doxazosin-Therapie Situationen zu meiden, bei denen Schwindel und Schwächegefühl zu einem Verletzungsrisiko führen könnten.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herzbeschwerden:

Doxazosin sollte, wie alle vasodilatatorisch wirkenden Antihypertonika, bei Patienten mit folgenden akuten Herzbeschwerden vorsichtig eingesetzt werden:

- Lungenödem durch Aorten- oder Mitralklappenstenose
- High-output-Herzinsuffizienz
- Rechtsherzinsuffizienz durch Lungenembolie oder Herzbeutelerguss
- Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck.

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten

ratiopharm

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 PDE-5-Inhibitoren:

Die gleichzeitige Gabe von PDE-5-Hemmstoffen (z. B. Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil) zusammen mit Doxazosin sollte mit Vorsicht erfolgen, da beide Wirkstoffe eine Vasodilatation bewirken und bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen können. Um das Risiko einer orthostatischen Hypotonie zu verringern wird empfohlen, dass die Behandlung mit einem Phosphodiesterase-5-Hemmstoff erst dann begonnen wird, wenn der Patient durch eine Alphablockertherapie hämodynamisch stabil ist. Weiterhin wird empfohlen, die Behandlung mit einem Phosphodiesterase-5-Hemmstoff mit der geringstmöglichen Dosis zu beginnen und einen Abstand von 6 Stunden zu der Einnahme von Doxazosin einzuhalten. Mit Retardformulierungen von Doxazosin wurden keine Studien durchgeführt.

Anwendung bei Patienten mit Katarakt-Operation:

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder bis kurz vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat während Katarakt-Operationen das sog. „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) auf. Da auch bei Anwendung anderer Alpha-Blocker vereinzelt das Auftreten einer IFIS gemeldet wurde, kann ein Gruppeneffekt nicht ausgeschlossen werden. IFIS kann zu Komplikationen während der Operation führen. Deshalb sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte vor einer Kataraktoperation darüber informiert werden, ob die Patienten aktuell Alpha-Blocker anwenden oder diese früher erhielten.

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.

Untersuchung auf Prostatakrebs:

Prostatakarzinome können die gleiche Symptomatik verursachen, wie sie mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) einhergeht und die beiden Erkrankungen können gleichzeitig bestehen. Ein Prostatakarzinom sollte daher ausgeschlossen werden, bevor eine Therapie mit Doxazosin zur Behandlung von BPH-Symptomen begonnen wird.

Sonstige Bestandteile

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten kann bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Mit Retardformulierungen von Doxazosin wurden keine Studien durchgeführt.

Doxazosin liegt im Plasma größtenteils (98 %) in proteingebundener Form vor. *In-vitro* -Untersuchungen mit Humanplasma haben gezeigt, dass Doxazosin keine Wirkung auf die Proteinbindung von Digoxin, Warfarin, Phenytoin oder Indometacin hat.

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, wie 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, nicht-steroidalen Antirheumatika, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika und Antikoagulanzen verabreicht. Ergebnisse aus Interaktionsstudien liegen jedoch nicht vor.

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

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

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten

ratiopharm

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Indikation Hypertonie:

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es hat sich gezeigt, dass der Übertritt von Doxazosin in die Muttermilch sehr gering ist (relative Dosis des Säuglings 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.

Für die Indikation Benigne Prostatahyperplasie:

Dieser Abschnitt ist nicht anwendbar.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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)

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Häufig	Atemwegsinfekte, Harnwegsinfekt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Sehr selten	Leukopenie, Thrombopenie
<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	Benommenheit, Kopfschmerzen, Somnolenz
	Gelegentlich	Zerebrovaskuläre Ereignisse, Hypästhesie, Synkope, Tremor
	Sehr selten	Lageabhängiger Schwindel, Parästhesie
<i>Augenerkrankungen</i>	Sehr selten	Verschwommensehen
	Nicht bekannt	IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Tinnitus
<i>Herzkrankungen</i>	Häufig	Palpitationen, Tachykardie
	Gelegentlich	Angina pectoris, Myokardinfarkt
	Sehr selten	Bradykardie, Herzrhythmusstörungen
<i>Gefäßkrankungen</i>	Häufig	Hypotonie, orthostatische Hypotonie
	Sehr selten	Flush

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten

ratiopharm

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis
	Gelegentlich	Epistaxis
	Sehr selten	Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit
	Gelegentlich	Obstipation, Diarrhoe, Blähungen, Erbrechen, Gastroenteritis
	Selten	Gastrointestinale Obstruktion
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Veränderte Leberfunktionstests
	Sehr selten	Cholestase, Hepatitis, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus
	Gelegentlich	Hautausschlag
	Sehr selten	Alopezie, Purpura, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen, Myalgien
	Gelegentlich	Arthralgien
	Sehr selten	Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Zystitis, Harninkontinenz
	Gelegentlich	Dysurie, Hämaturie, Harndrang
	Sehr selten	Miktionsbeschwerden, Nykturie, Polyurie, gesteigerte Diurese
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotenz
	Sehr selten	Gynäkomastie, Priapismus
	Nicht bekannt	Retrograde Ejakulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schwächegefühl, Brustschmerz, grippeartige Symptome, periphere Ödeme
	Gelegentlich	Schmerzen, Gesichtswater
	Sehr selten	Erschöpfung, Unwohlsein
Untersuchungen	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 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: Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten

ATC-Code: C02CA04

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten

ratiopharm

Wirkungsmechanismus:

Doxazosin ist ein potenter und selektiver postfunktioneller Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonist. Diese Wirkung führt zu einer Senkung des systemischen Blutdrucks.

Hypertonie

Die Anwendung von *Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten* an Patienten mit Hypertonie führt zu einer klinisch relevanten Blutdrucksenkung als Folge einer Verminderung des systemischen Gefäßwiderstands. Diese Wirkung wird auf eine selektive Blockade der Alpha-1-Adrenozeptoren in den Gefäßen zurückgeführt. Bei einmal täglicher Anwendung tritt eine klinisch relevante Blutdrucksenkung ein, die während des ganzen Tages bzw. 24 Stunden nach der Anwendung andauert. Bei den meisten Patienten lässt sich der Blutdruck bereits durch die Initialdosis von 4 mg *Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten* unter Kontrolle bringen. Durch die Behandlung mit *Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten* wurde bei Hypertonikern im Sitzen und im Stehen eine ähnliche Blutdrucksenkung erzielt.

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

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

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

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit Doxazosin zur Remission einer linksventrikulären Hypertrophie, zur Hemmung der Thrombozytenaggregation und zum Anstieg der Kapazität des Tissue-Plasminogen-Aktivators führt. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist noch nicht klar.

Die Zwischenauswertung der ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) zeigte, dass das Risiko für eine schwerwiegende Herzinsuffizienz bei mit Doxazosin behandelten Bluthochdruckpatienten mit mindestens einem weiteren KHK-Risikofaktor im Vergleich zu den mit Chlortalidon behandelten Patienten etwa doppelt so hoch war.

Außerdem war bei diesen Patienten das Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Komplikationen um 25 % höher als in der Gruppe der Chlortalidonpatienten. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Doxazosinarm der ALLHAT-Studie abgebrochen. Unterschiede im Hinblick auf die Mortalität waren zu diesem Zeitpunkt nicht vorhanden. Verschiedene Faktoren könnten jedoch die Ergebnisse beeinflusst haben, wie z. B. unterschiedliche Senkung des systolischen Blutdrucks sowie Absetzen von Diuretika bei den Patienten der Doxazosin-Gruppe vor Studienbeginn. Die Ergebnisse wurden noch nicht abschließend ausgewertet.

Darüber hinaus erhöht Doxazosin die Insulinsensitivität von Patienten mit reduzierter Insulinsensitivität, aber auch hier ist die klinische Relevanz bislang ungewiss.

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

Prostatahyperplasie

Bei Patienten mit Prostatahyperplasie führt *Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten* zu einer signifikanten Besserung der Urodynamik und der entsprechenden Symptome als Folge einer selektiven Blockade der Alpha-Adrenozeptoren im muskulären Stroma der Prostata, in der Prostatakapsel und am Blasenhals.

Die meisten Patienten mit Prostatahyperplasie lassen sich mit der Initialdosis einstellen.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung therapeutischer Dosen wird das in *Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten* enthaltene Doxazosin gut resorbiert; die Blutspiegel der Substanz steigen langsam an und erreichen ihr Maximum 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme. Die maximalen Plasmaspiegel betragen etwa ein Drittel derjenigen, die bei Anwendung derselben Doxazosin-Dosis in Form von Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung erreicht werden. Die Talspiegel nach 24 Stunden sind dagegen ähnlich. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin in

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten führen zu nur geringen Schwankungen der Plasmaspiegel. Der Quotient aus der maximalen und der minimalen Doxazosin-Konzentration bei Anwendung von *Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten* ist nicht einmal halb so groß wie der Quotient bei Anwendung von Doxazosin-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.

Im Steady state betrug die relative Bioverfügbarkeit von Doxazosin aus *Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten* im Vergleich zu der Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung 54 % bei Anwendung der 4-mg-Dosis und 59 % bei Anwendung der 8-mg-Dosis.

Verteilung

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

Biotransformation

Doxazosin wird größtenteils abgebaut; weniger als 5 % der Substanz werden unverändert ausgeschieden. Doxazosin wird hauptsächlich mittels O-Demethylierung und Hydroxylierung abgebaut. 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 Eliminierung beteiligt, aber in geringerem Maße.

Elimination

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

Ältere

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

Es liegen nur in beschränktem Umfang Daten zum Einsatz von Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und zu den Auswirkungen von Arzneimitteln vor, von denen bekannt ist, dass sie den Leberstoffwechsel beeinflussen (z. B. Cimetidin). In einer klinischen Studie mit 12 Probanden mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion war nach einmaliger Gabe von Doxazosin die AUC um 43 % erhöht und die orale Clearance um ca. 40 % reduziert. Bei der Anwendung von Doxazosin zur Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. 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.

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

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten

ratiopharm

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Macrogol
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K 29-32
Butylhydroxytoluol (E 321)
alpha-Tocopherol
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearyl fumarat

Tablettenhülle

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer(1 : 1)-Dispersion 30 %
Siliciumdioxid-Hydrat
Macrogol 1300-1600
Titaniumdioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister
Packung mit 30 Retardtabletten
Packung mit 50 Retardtabletten
Packung mit 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

59515.00.00

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten

ratiopharm

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Juli 2004

Datum der Verlängerung der Zulassung: 17. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Retardtabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

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

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

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

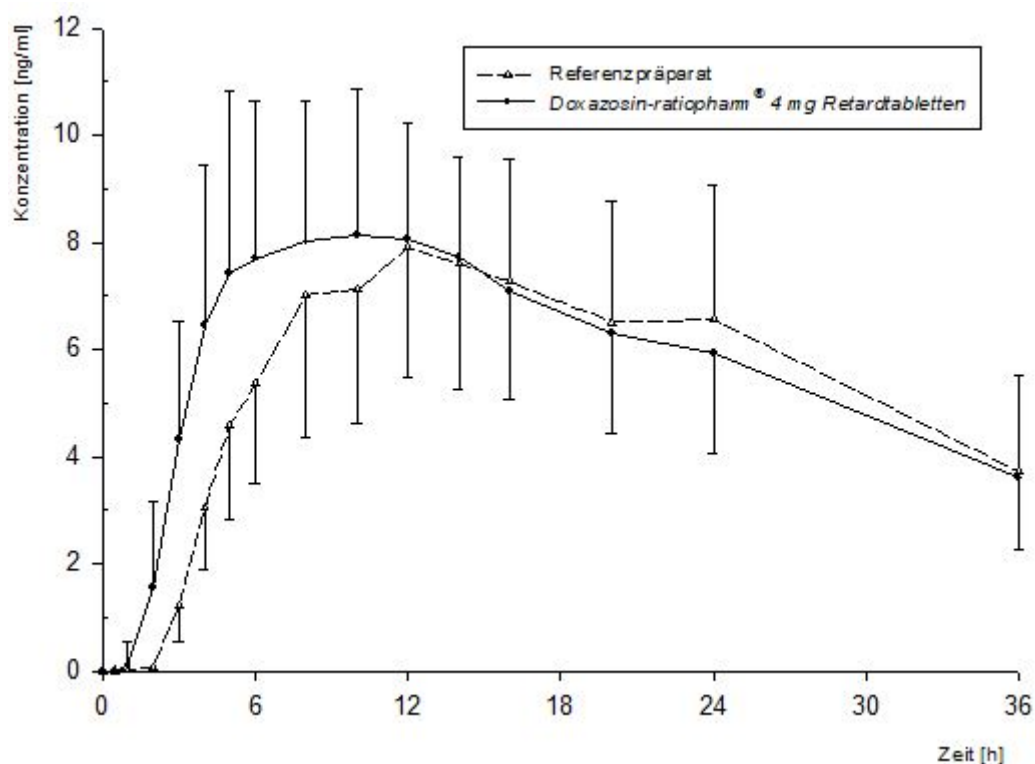
C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{0-72} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW geometrischer Mittelwert

CV Variationskoeffizient



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

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

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

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