

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Doxazosin-ratiopharm[®] 2 mg Tabletten

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Doxazosin-ratiopharm[®] 2 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 2,42 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 2 mg Doxazosin.

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 4,85 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 4 mg Doxazosin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Doxazosin-ratiopharm[®] 2 mg Tabletten

Längliche, weiße Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Tabletten

Längliche, weiße Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten ist angezeigt

- zur Behandlung der essentiellen Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die durchschnittliche Tagesdosis für die Erhaltungstherapie beträgt 2-4 mg Doxazosin 1-mal täglich.

Die maximale Tagesdosis von Doxazosin beträgt 16 mg.

Anwendung bei älteren Patienten und bei Patienten mit Niereninsuffizienz:

Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert sind und es keinen Hinweis darauf gibt, dass Doxazosin eine bestehende Niereninsuffizienz verschlimmert, wird allgemein die Anwendung der normalen Dosierungen empfohlen. Die Dosis sollte jedoch so niedrig wie möglich gehalten werden und eine Dosissteigerung nur unter genauer Beobachtung vorgenommen werden. Doxazosin unterliegt einer starken Proteinbindung. Daher kann es durch Dialyse nicht eliminiert werden.

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Doxazosin besonders vorsichtig dosiert werden. Bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Kinder und Jugendliche:

Mangels ausreichender klinischer Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen wird die Anwendung von Doxazosin bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Chinazoline (z. B. Prazosin, Terazosin, Doxazosin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese
- Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die gleichzeitig eine Stauung der oberen Harnwege, eine chronische Harnwegsinfektion oder Blasensteine aufweisen
- Stillzeit (bitte Abschnitt 4.6 beachten)

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit Hypotonie.

Einleitung der Therapie:

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

Bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten oder die mit Diuretika behandelt werden, ist das Risiko von Kreislaufstörungen, insbesondere bei Lagewechsel, erhöht.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herzerkrankungen:

Wie alle vasodilatatorisch wirkenden Antihypertonika sollte Doxazosin bei Patienten mit folgenden akuten Herzerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden:

- Lungenödem durch Aorten- oder Mitralklappenstenose
- High-Output-Herzinsuffizienz
- Rechtsherzinsuffizienz durch Lungenembolie oder Perikarderguss
- Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck

Bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit kann ein zu rascher oder zu starker Blutdruckabfall zu einer Verschlechterung der Angina-pectoris-Beschwerden führen.

Anwendung mit PDE-5-Inhibitoren:

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

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

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.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Wie alle Arzneimittel, die vollständig über die Leber metabolisiert werden, sollte Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen vorliegen, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

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

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

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

In einer offenen, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Probanden führte die Verabreichung einer Einzeldosis von 1 mg Doxazosin am Tag 1 einer viertägigen Behandlung mit oralem Cimetidin (400 mg zweimal täglich) zu einer Zunahme der mittleren AUC von Doxazosin um 10 %, aber zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren C_{max} oder der mittleren Halbwertszeit von Doxazosin. Die Zunahme der mittleren AUC von Doxazosin um 10 % bei Verabreichung mit Cimetidin liegt im Bereich der interindividuellen Schwankung (27 %) der mittleren AUC für Doxazosin bei Verabreichung mit Placebo.

Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Alpha-Blockern und von anderen Antihypertensiva.

Die blutdrucksenkende Wirkung kann verstärkt werden durch gleichzeitige Anwendung von Vasodilatoren und Nitraten.

Wie bei anderen antihypertensiven Arzneimitteln kann die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin durch Östrogene reduziert werden.

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin antagonisieren.

Doxazosin kann die Wirkung von Dopamin, Ephedrin, Epinephrin, Metaraminol, Methoxamin und Phenylephrin auf Blutdruck und Gefäße abschwächen.

Doxazosin kann die Plasma-Renin-Aktivität und die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure im Harn erhöhen. Dies ist bei der Interpretation von Labordaten zu berücksichtigen.

Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Doxazosin ist in der Stillzeit kontraindiziert, da der Wirkstoff bei Ratten in der Muttermilch akkumuliert und keine Informationen zum Übergang des Wirkstoffs in die Milch stillender Frauen vorliegen.

Alternativ müssen stillende Mütter abstillen, wenn eine Behandlung mit Doxazosin notwendig ist (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit *Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten* können folgende Nebenwirkungen auftreten:

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)

Zu Beginn der Behandlung und insbesondere bei zu hoher Dosierung oder bei erneuter Einnahme nach kurzer Einnahmepause können Symptome einer orthostatischen Dysregulation und in seltenen Fällen Synkopen auftreten.

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Leukopenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Arzneimittelreaktion			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Gicht, gesteigerter Appetit, Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Agitation, Depression, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität			
Erkrankungen des Nervensystems		Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen	Schlaganfall, Hypästhesie, Synkope, Tremor		Posturaler Schwindel, Parästhesie	

Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

Augenerkrankungen					Verschwommen- sehen	Intraoperatives Floppy-Iris-Syn- drom (IFIS, siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Tinnitus			
Herzerkrankungen		Palpitation, Tachykardie	Angina pectoris, Myokardinfarkt		Bradykardie, Herzrhythmus- störungen	
Gefäßkrankungen		Hypotonie, orthostatische Hypotonie			Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis	Epistaxis		Bronchospasmen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit	Obstipation, Fla-tulenz, Erbrechen, Gastroenteritis, Diarrhö			Geschmacks- störungen
Leber- und Gallenerkrankungen			Abnorme Leber- funktionswerte		Cholestase, Hepatitis, Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes		Pruritus	Hautausschlag		Urtikaria, Alopezie, Purpura	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Rückenschmerzen, Myalgie	Arthralgie	Muskelkrämpfe, Muskel- schwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Zystitis, Harninkontinenz	Dysurie, erhöhte Miktionsfrequenz, Hämaturie	Polyurie	Gesteigerte Diurese, Miktions- störungen, Nykturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz		Gynäkomastie, Priapismus	Retrograde Ejakulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Brustschmerz, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme	Schmerzen, Gesichtsödeme		Erschöpfung, Unwohlsein	
Untersuchungen			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 durchgeführt werden, falls sie in einzelnen Fällen für angemessen gehalten werden.

Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, sollte ein Schock zunächst mit Volumenexpandern behandelt werden. Falls erforderlich, sollte dann eine vasopressorische Substanz angewendet werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und bei Bedarf unterstützt werden.

Da Doxazosin vorwiegend proteingebunden vorliegt, ist eine Dialyse als Therapiemaßnahme nicht indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensivum

ATC-Code: C02CA04

Doxazosin bewirkt durch selektive und kompetitive Blockade von postsynaptischen α_1 -Rezeptoren eine periphere Vasodilatation.

Die Anwendung von Doxazosin beim Hypertoniker führt zur Senkung des Blutdrucks durch Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes.

Bei einer 1-mal täglichen Dosierung ist die Wirkung noch 24 Stunden nach der Einnahme nachzuweisen. Nach Therapiebeginn kommt es zu einer allmählichen Senkung des Blutdrucks, orthostatische Reaktionen können auftreten. Die maximale Blutdrucksenkung wird normalerweise 2-6 Stunden nach der Tabletteneinnahme erzielt. Bei Hypertonikern sind die Blutdruckwerte unter Doxazosin-Therapie im Liegen und im Stehen ähnlich.

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

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 Chlortalidon-Patienten. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Doxazosin-Arm der ALLHAT-Studie abgebrochen. Unterschiede im Hinblick auf die Mortalität waren zu diesem Zeitpunkt nicht vorhanden. Die Ergebnisse sind noch nicht abschließend ausgewertet.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Doxazosin gut resorbiert, die Plasmaspitzenkonzentrationen werden etwa nach 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 63 %. 98,3 % des Doxazosin im Plasma liegen in proteingebundener Form vor. Die Plasmaelimination verläuft biphasisch, die terminale Halbwertszeit beträgt 22 Stunden und ermöglicht somit eine tägliche Einmalgabe.

Der größte Anteil von Doxazosin wird metabolisiert (O-Demethylierung und Hydroxylierung); die Elimination erfolgt vorwiegend über die Faeces (nur 5 % der verabreichten Dosis werden unverändert ausgeschieden).

6-Hydroxy-Doxazosin ist ein potenter selektiver α -Blocker und entspricht beim Menschen 5 % der peroral aufgenommenen Dosis. Daher trägt 6-Hydroxy-Doxazosin wenig zur antihypertensiven Wirkung von Doxazosin bei.

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

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

Da Doxazosin nahezu vollständig in der Leber metabolisiert wird, sollte *Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten* bei Patienten mit veränderter Leberfunktion vorsichtig angewendet werden (siehe auch 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Anwendung beim Menschen.

Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Doxazosin-ratiopharm[®] 2 mg Tabletten

46535.01.00

Doxazosin-ratiopharm[®] 4 mg Tabletten

46535.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Mai 2002

Datum der Verlängerung der Zulassung: 1. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Eine im Jahr 1997 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat (1 mg):

	Doxazosin-ratiopharm [®] 1 mg Tabletten	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}): [pg/ml]	10933 (18 %)	10417 (19 %)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}): [h]	3,0 (26 %)	2,8 (47 %)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$): [pg x h/ml]	183824 (24 %)	186121 (26 %)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

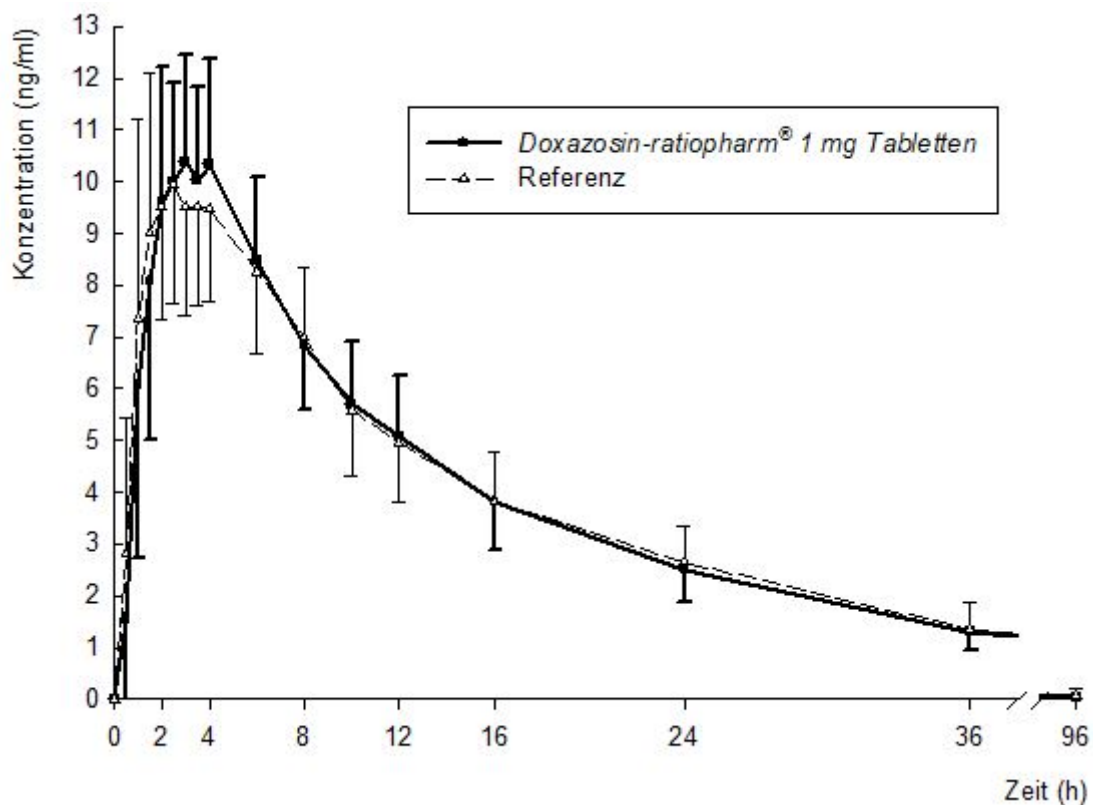


Abb. 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von 1 Tablette Doxazosin-ratiopharm[®] 1 mg Tabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 98,8 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten s. o.).

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

Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

Eine weitere im Jahr 1997 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 18 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat (2 mg):

	<i>Doxazosin-ratiopharm[®] 2 mg Tabletten</i>	<i>Referenzpräparat</i>
maximale Plasmakonzentration (C_{max}): [pg/ml]	13961 (23%)	15496 (22%)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}): [h]	2,7 (50%)	1,9 (39%)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$): [pg x h/ml]	222382 (30%)	230368 (27%)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

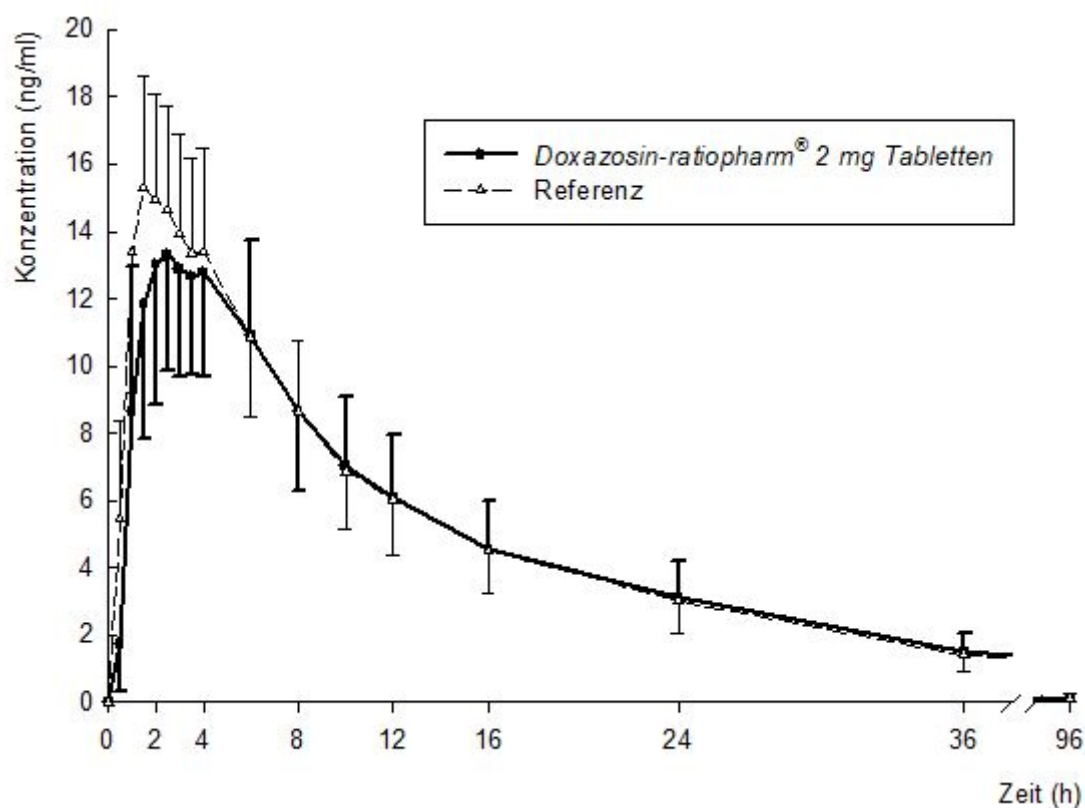


Abb. 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm.

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von 1 Tablette *Doxazosin-ratiopharm[®] 2 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 96,5 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten s. o.).

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