

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.

Als Vorschlag für den Therapiebeginn kann folgendes Dosierungsschema empfohlen werden:

- | | |
|----------------------|----------------|
| 1. - 8. Tag morgens | 1 mg Doxazosin |
| 9. - 14. Tag morgens | 2 mg Doxazosin |

Anschließend individuelle Einstellung auf die erforderliche Erhaltungsdosis. Hierfür stehen auch Tabletten mit 2 mg und 4 mg Doxazosin zur Verfügung.

Ältere

Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin bei älteren Patienten unverändert sind, 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.

Niereninsuffizienz

Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin 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.

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).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Die Tabletteneinnahme soll mit ausreichend Flüssigkeit erfolgen. Die Tabletteneinnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten. Die Dauer der Anwendung wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

Doxazosin ist kontraindiziert

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und anderen Chinazolininen (z. B. Prazosin, Terazosin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Vorgeschichte,
- bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die gleichzeitig eine Stauung der oberen Harnwege, einen chronischen Harnwegsinfekt oder Blasensteine aufweisen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit Hypotonie oder anamnestisch bekannter orthostatischer Dysregulation.

Bei Behandlungsbeginn

Im Zusammenhang mit den alpha-blockierenden 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 Doxazosin-Therapie Situationen zu meiden, bei denen Schwindel und Schwächegefühl zu einem Verletzungsrisiko führen könnten.

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 Herzbeschwerden

Wie bei allen anderen vasodilatatorisch wirkenden Antihypertonika ohnehin üblich, sollte Doxazosin bei Patienten mit folgenden akuten Herzbeschwerden mit vorsichtig eingesetzt 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 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 mit Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Hemmstoffen

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil und 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 *Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten* einzuhalten.

Anwendung zusammen bei Patienten mit Kataraktoperation

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder bis vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat während Kataraktoperationen das sog. „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (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 Kataraktchirurgen 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.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten 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

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).

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 (unretardiert) wurde in der klinischen Praxis ohne unerwünschte Wechselwirkungen in Kombination mit Thiaziddiuretika, Furosemid, Betablockern, 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 Arzneimittel.

In einer offenen, randomisierten, placebokontrollierten 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 mittleren durchschnittlichen Halbwertszeit von Doxazosin. Der 10%ige Anstieg der mittleren durchschnittlichen AUC von Doxazosin zusammen mit Cimetidin liegt innerhalb der interindividuellen Variationsbreite (27 %) der durchschnittlichen AUC von Doxazosin zusammen mit Placebo.

Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

Folgende Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von *Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten* und den nachfolgend genannten Arzneimitteln bzw. Substanzen auftreten:

Die blutdrucksenkende Wirkung von *Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten* kann verstärkt werden durch:

- Vasodilatoren und Nitrate

Die blutdrucksenkende Wirkung von *Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten* kann abgeschwächt werden durch:

- nichtsteroidale Antirheumatika und Östrogene
- Sympathomimetika

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da es keine entsprechenden und gut kontrollierten Studien während der Schwangerschaft gibt, ist die Sicherheit von Doxazosin während der Schwangerschaft nicht nachgewiesen. Daher sollte eine Anwendung von Doxazosin während einer Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen. In tierexperimentellen 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 *Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten*.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit *Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten* können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Zu Beginn der Behandlung und insbesondere bei zu hoher Dosierung oder bei erneuter Einnahme nach kurzer Einnahmepause können Symptome einer orthostatischen Dysregulation und Synkopen auftreten. Dies kann auch auftreten, wenn die Therapie nach einer kurzen Unterbrechung wieder aufgenommen wird.

Systemorganklasse (MedDRA) Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie, Erythrozytopenie

Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Allergische Arzneimittel-reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Gicht, gesteigerter Appetit, Anorexie, Hypokaliämie, Durstgefühl
Selten	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Agitiertheit, Depressionen, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Apathie, Erregtheit
Gelegentlich	Zerebrovaskuläre Ereignisse, Hypästhesien, Synkope, Tremor, Geschmacksstörungen, Alpträume, Gedächtnisverlust, emotionale Labilität
Selten	Lageabhängiger Schwindel, Parästhesien
Augenerkrankungen	
Häufig	Akkommodationsstörungen
Gelegentlich	Abnormer Tränenfluss, Photophobie
Selten	Verschwommensehen
Nicht bekannt	IFIS (Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom, siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Vertigo
Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Häufig	Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich	Angina pectoris, Myokardinfarkt, Arrhythmien, periphere Ischämie
Sehr selten	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie, lageabhängige Ödeme
Selten	Durchblutungsstörungen der Hirngefäße
Sehr selten	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis, verstopfte Nase
Gelegentlich	Epistaxis, Bronchospasmen, Pharyngitis
Selten	Kehlkopfödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Obstipation, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit
Gelegentlich	Flatulenz, Erbrechen, Gastroenteritis, Diarrhö
Selten	Magenschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Abnorme Leberfunktionswerte, Ikterus
Sehr selten	Cholestase, Hepatitis,
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Pruritus

Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

Gelegentlich	Hautausschlag, Alopezie
Selten	Purpura
Sehr selten	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Myalgie
Gelegentlich	Arthralgien, Muskelschwäche, Muskelsteifigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Zystitis, Harninkontinenz, erhöhte Miktionsfrequenz, verstärkter Harndrang
Gelegentlich	Dysurie, Hämaturie, Miktionsstörungen
Selten	Polyurie
Sehr selten	gesteigerte Diurese, Nykturie, Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Plasma
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Ejakulationsstörungen
Gelegentlich	Impotenz
Selten	Priapismus
Sehr selten	Gynäkomastie, Retrograde Ejakulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie, Brustschmerzen, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme, Müdigkeit
Gelegentlich	Schmerzen, Gesichtswater, generalisierte Ödeme, Flush, Blässe
Selten	verringerte Körpertemperatur bei älteren Patienten
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

Eine Überdosierung von Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten führt in der Regel zu Hypotonie, unter Umständen verbunden mit Synkopen. Bei Hypotonie infolge einer Überdosierung sollte in erster Linie das kardiovaskuläre System stabilisiert werden. Zur Normalisierung von Blutdruck und Herzfrequenz sollte der Patient auf dem Rücken in Kopftieflage gebracht werden.

Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, sollte ein Schock zuerst mit Volumenexpandern behandelt werden. Wenn nötig kann anschließend ein Vasopressor gegeben werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und, falls erforderlich, unterstützt werden.

Da Doxazosin im Plasma 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 bei Hypertonikern 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.

In klinischen Studien bewirkte Doxazosin eine geringe Reduktion der Plasmakonzentrationen von Triglyceriden und Gesamtcholesterin, auch der LDL-Fraktion. Ein geringer Anstieg des Quotienten von HDL/Gesamtcholesterin (etwa 4 % bis 13 % Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert) wurde beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse muss noch gezeigt werden.

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 Doxazosinarm 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

Resorption

Nach oraler Applikation wird Doxazosin gut resorbiert, wobei die Plasmaspitzenkonzentrationen nach 2 Stunden erreicht werden.

Biotransformation/Elimination

Die Plasmaelimination verläuft biphasisch, die terminale Halbwertszeit beträgt 22 Stunden und ermöglicht somit eine tägliche Einmalgabe. Doxazosin wird hauptsächlich metabolisiert, weniger als 5 % werden unverändert ausgeschieden.

Studien bei Patienten mit Niereninsuffizienz haben keine relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zu Patienten mit normaler Nierenfunktion gezeigt.

Es liegen nur in begrenztem Umfang Daten über den Einsatz bei Patienten mit Leberinsuffizienz und die Wirkung von Arzneimitteln mit bekanntem Einfluss auf den Leberstoffwechsel (z. B. Cimetidin) vor. In einer klinischen Studie mit 12 Personen mit mäßiggradiger Leberinsuffizienz war nach oraler einmaliger Applikation von Doxazosin die Fläche unter der Kurve (AUC) um 43 % erhöht und die scheinbare Clearance um 40 % vermindert. Wie bei allen Arzneimitteln, die vollständig über die Leber metabolisiert werden, sollte die Anwendung von Doxazosin bei Patienten mit gestörter Leberfunktion mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

98,3 % des Doxazosin im Plasma liegen in proteingebundener Form vor. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 65 %.

Doxazosin wird primär über 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, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Anwendung beim Menschen.

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

Doxazosin-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

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

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. 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

September 2022

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.

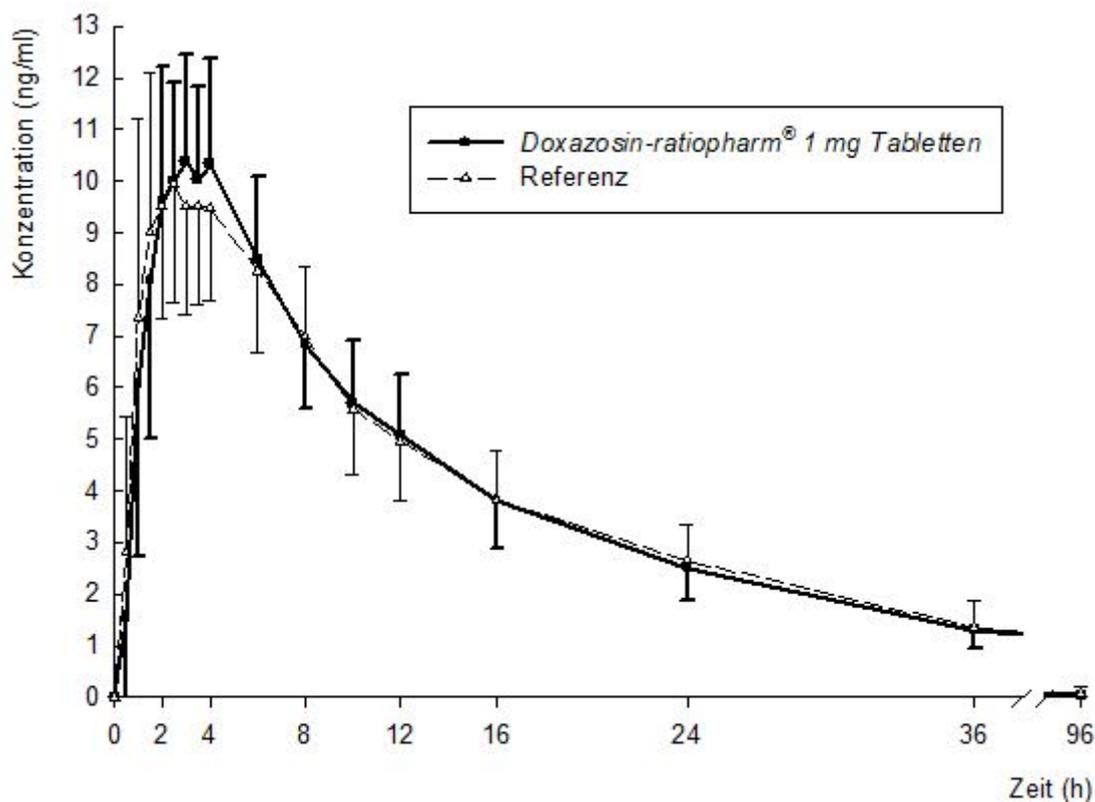


Abb. 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm.

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.

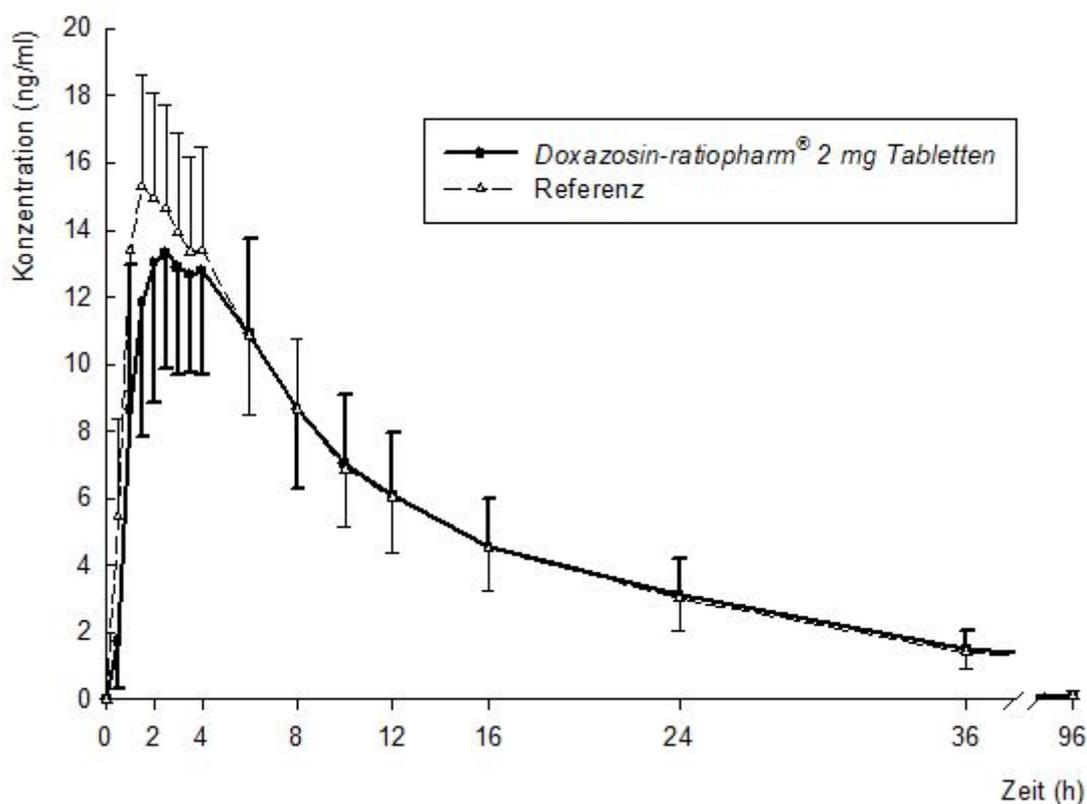


Abb. 2: Mittlere Plasmakonzentrationsverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm.

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.