Doxazosin ratiopharm 2 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 2 mg Doxazosin als Doxazosinmesilat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Beschreibung der Tabletten:

Doxazosin ratiopharm 2 mg Tabletten

Weiße, längliche Tabletten mit einer Bruchrille und einseitiger Prägung ”D2”.

Doxazosin ratiopharm 4 mg Tabletten

Weiße, längliche Tabletten mit einer Bruchrille und einseitiger Prägung ”D4”.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxazosin ratiopharm ist angezeigt zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

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 von Doxazosin beträgt in der Erhaltungstherapie 2-4 mg Doxazosin 1 mal täglich.

Die maximale Tagesdosis von Doxazosin beträgt 16 mg Doxazosin.

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.

Doxazosin ratiopharm 2 mg Tabletten

Hierfür stehen auch Tabletten mit 4 mg Doxazosin zur Verfügung.

Doxazosin ratiopharm 4 mg Tabletten

Hierfür stehen auch Tabletten mit 2 mg Doxazosin zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxazosin bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht erwiesen.

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, kann die Behandlung dieser Patienten mit der üblichen Dosis durchgeführt werden.

Jedoch sollte die Dosierung so niedrig wie möglich gehalten und bei Dosiserhöhung der Patient sorgfältig überwacht 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 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. 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 progressive renale Insuffizienz kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herzerkrankungen:

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

– Lungenödem infolge einer Aorten- oder Mitralklappenstenose
– High-output-Herzinsuffizienz
– Rechtsherzinsuffizienz infolge Lungenembolie oder Perikarderguss
– Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck.

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.

Anwendung mit PDE-5-Inhibitoren:

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

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

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat das sog. „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) während Katarakt-Operationen auf. Da auch bei Anwendung anderer Alpha-1-Blocker vereinzelt das Auftreten eines IFIS gemeldet wurde, kann ein Gruppeneffekt nicht ausgeschlossen werden. IFIS kann während der Katarakt-Operation zu Komplikationen führen. In Voraussicht auf die Augenoperation sollte der operierende Arzt über die gegenwärtige oder vorherige Anwendung von Alpha-1-Blockern in Kenntnis gesetzt sein (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und Doxazosin ratiopharm 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 Antikoagulanzien verabreicht. Daten aus formalen Wechselwirkungsstudien liegen jedoch nicht vor.

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Alpha-Blockern und anderen Antihypertonika.

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.

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 sehr hohen Dosen wurde bei Tieren ein verringertes fetales Überleben beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Doxazosin ist in der Stillzeit kontraindiziert, da sich 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

Die unten angeführten Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Doxazosin mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet:

Sehr häufig: 1/10
Häufig: ≥1/100, <1/10
Gelegentlich: ≥1/1000, <1/100
Selten: ≥1/10 000, <1/1 000
Sehr selten: <1/10 000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

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					
	Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen				
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					
	Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen	Schlaganfall, Hypästhesie, Synkope, Tremor		Posturaler Schwindel, Parästhesie	
Augenerkrankungen					
				Verschwommensehen	Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS, siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohres und Labyrinths					
	Vertigo	Tinnitus			
Herzerkrankungen					
	Palpitationen, Tachykardie	Angina pectoris, Myokardinfarkt		Bradykardie, Herzrhythmusstörungen	
Gefäßerkrankungen					
	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, Flatulenz, Erbrechen, Gastroenteritis, Diarrhoe			
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Abnorme Leberfunktionswerte		Cholestase, Hepatitis, Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Pruritus	Hautausschlag		Urtikaria, Alopezie, Purpura	
Skelettmuskulatur-, Bidegewebs- und Knochenerkrankungen					
	Rückenschmerzen, Myalgie	Arthralgie	Muskelkrämpfe, Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
	Zystitis, Harninkontinenz	Dysurie, erhöhte Miktionsfrequenz, Hämaturie	Polyurie	Gesteigerte Diurese, Miktionsstörungen, Nykturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse					
		Impotenz		Gynäkomastie, Priapismus	Retrograde Ejakulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Asthenie, Brustschmerz, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme, Erschöpfung, Unwohhlsein	Schmerzen, Gesichtsödeme		Müdigkeit, 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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 Nierenfunk-

tion sollte überwacht und bei Bedarf unterstützt werden.
Da Doxazosin in hohem Maße an Proteine gebunden ist, ist eine Dialyse nicht indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika, Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten
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 1mal täglichen Dosierung ist die Wirkung noch 24 h 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 h nach der Tabletteneinnahme erzielt.
Bei Hypertonikern sind die Blutdruckwerte unter Therapie mit Doxazosin 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, Gesamtcholesterin und LDL-Fraktion. Ein geringer Anstieg des Quotienten von HDL/Gesamtcholesterin (etwa 4-13% Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert) wurde beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse muss noch gezeigt werden.
Unter Behandlung mit Doxazosin konnte eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie festgestellt werden.
Nach einer Zwischenauswertung der Studie "Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) wurde der Doxazosin-Arm basierend auf Vergleichen mit Chlorthalidon abgebrochen. Das Risiko für das Auftreten von kombinierten kardiovaskulären Erkrankungen und insbesondere von kongestiver Herzinsuffienz (CHF) war verglichen mit der Chlorthalidon-Gruppe signifikant höher (25%). Das Risiko von CHF war beinahe doppelt so hoch. Es zeigten sich auch negative Trends hinsichtlich Schlaganfall und kombinierter koronare Herzerkrankung (CHD). Es ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen dem Doxazosin- und dem Chlorthalidonarm.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Doxazosin gut resorbiert, die Plasmaspitzenkonzentrationen werden etwa nach 2 h erreicht. Die Plasmaelimination verläuft biphasisch, die terminale Halbwertszeit beträgt 22 h und ermöglicht somit eine tägliche Einmalgabe.
Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 63%.
98,3% des Doxazosins im Plasma liegen in proteingebundener Form vor. Doxazosin wird hauptsächlich metabolisiert (O-Demethylierung und Hydroxylierung) und über die Faeces ausgeschieden (nur 5% einer verabreichten Dosis werden unverändert als Doxazosin mit den Faeces ausgeschieden). 6´-Hydroxy-Doxazosin ist ein potenter und selektiver α-Rezeptoren-blocker und macht beim Menschen anteilsmäßig 5% einer oralen Dosis aus. Deshalb trägt 6´-Hydroxy-Doxazosin wenig zum antihypertensiven Effekt von Doxazosin bei.
Studien bei älteren Personen und Patienten mit Niereninsuffizienz haben keine relevanten pharmakokinetischen Unterschiede ergeben.
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 Clearance nach oraler einmaliger Applikation um 30% vermindert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Studien mit trächtigen Kaninchen und Ratten mit Tagesdosen, die zu 4fach bzw. 10fach höheren Plasmakonzentrationen führten, verglichen mit den Plasmakonzentrationen, die beim Menschen erreicht werden (C_{max} und AUC), zeigten keinen Hinweis auf eine schädigende Wirkung auf den Fetus. Dosierungen von 82 mg/kg/Tag (8fach höher als Dosierungen beim Menschen) waren mit einer verminderten fetalen Überlebensfähigkeit assoziiert.
Studien mit laktierender Ratten, die eine einmalige orale Dosis eines radioaktiv markierten Doxazosin erhielten, zeigten eine Anhäufung in der Muttermilch mit einer maximalen Konzentration, die ca. 20fach höher als die Plasmakonzentration beim Muttertier war. Nach oraler Verabreichung von markierten Doxazosin an trächtige Ratten wurde zeigte sich, dass Radioaktivität die Plazenta passiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose,

wasserfreie Lactose,
Natrium-Stärke-Glykolat Typ A,
hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid,
Natriumlaurylsulfat,
Magnesiumstearat.

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

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium-Folie.

Doxazosin ratiopharm 2 mg Tabletten

Packungsgrößen: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 500 Tabletten (für Klinikgebrauch)

Doxazosin ratiopharm 4 mg Tabletten

Packungsgrößen: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 500 Tabletten (für Klinikgebrauch)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert Schweitzer-Gasse 3
1140 Wien
Österreich
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–23792

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. September 2000 / 22. Dezember 2008

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.