

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*Doxazosin dura 2 mg Tabletten*

*Doxazosin dura 4 mg Tabletten*

Wirkstoff: Doxazosinmesilat

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Doxazosin dura 2 mg Tabletten* enthalten 2 mg Doxazosin als Doxazosinmesilat.

*Doxazosin dura 4 mg Tabletten* enthalten 4 mg Doxazosin als Doxazosinmesilat.

Sonstiger Bestandteil: Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

*Doxazosin dura 2 mg Tabletten*: weiß, kapselförmig, Bruchrille, Prägung auf einer Seite: DX/2.

*Doxazosin dura 4 mg Tabletten*: weiß, kapselförmig, Bruchrille, Prägung auf einer Seite: DX/4.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Essentielle Hypertonie.
- Behandlung der klinischen Symptome bei benigner Prostatahyperplasie.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

##### Bei Hypertonie

Doxazosin Tabletten werden einmal pro Tag eingenommen. Die Anfangsdosis beträgt 1 mg. In Abhängigkeit von der Wirksamkeit kann die Tagesdosis nach 1 - 2 Wochen auf 2 mg erhöht werden. Danach kann sie bei Bedarf in Abständen von 1 - 2 Wochen verdoppelt werden. Die Maximaldosis beträgt 16 mg Doxazosin einmal täglich, aber eine Dosis von über 8 mg pro Tag bewirkt selten eine weitere Reduzierung des Blutdrucks.

Doxazosin Tabletten können als Monotherapie oder in Kombination mit einem Thiazid-Diuretikum oder Beta-Blocker eingesetzt werden, wenn die Therapie mit diesen alleine nicht die erwünschte Wirkung gebracht hat oder ungeeignet ist.

##### Bei benigner Prostatahyperplasie:

Doxazosin Tabletten werden einmal täglich eingenommen. Die Anfangsdosis beträgt 1 mg und kann in ein- bis zweiwöchigen Abständen gesteigert werden, bis die gewünschte Wirkung erzielt wird. Die übliche wirksame Dosis beträgt einmal täglich 2 - 4 mg. Die Tageshöchstdosis beträgt 8 mg Doxazosin einmal täglich.

Anwendung bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin bei älteren Patienten

und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unverändert sind, gelten bei diesen Patienten die normalen Dosierungsempfehlungen. Es sollte jedoch so niedrig wie möglich dosiert werden. Dosiserhöhungen sollten streng überwacht werden. Da Doxazosin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden wird, kann es nicht mittels Hämodialyse aus dem Plasma entfernt werden.

##### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei der Therapie von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Die klinische Erfahrung ist unzureichend bezüglich der Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.3 Gegenanzeigen

Doxazosin ist kontraindiziert

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxazosin oder andere Chinazoline (z.B. Prazosin, Terazosin) oder einen der 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
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- bei Patienten mit Hypotonie.

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Therapiebeginn oder Steigerung der Dosis soll der Patient überwacht werden, da es zu einer orthostatischen Hypotonie kommen kann, die sich als Schwindel und Schwächegefühl, in seltenen Fällen auch durch Bewusstseinsverlust (Synkope) manifestiert. Patienten sollte empfohlen werden, rasche Lagewechsel und Aktivitäten, die von Schwindel oder Asthenie negativ beeinflusst werden können, zu vermeiden. Während der Dosis titration sollte der Blutdruck sorgfältig überwacht werden.

Besondere Vorsicht ist geboten bei älteren Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen und bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten oder mit einem Diuretikum behandelt werden.

Bei normotensiven Patienten mit benigner Prostatahyperplasie sind die durchschnittlichen Veränderungen des Blutdrucks klein. Bei 10 - 20 % der Patienten können jedoch Hypotonie, Schwindel

oder Erschöpfung auftreten, Ödeme und Dyspnoe werden bei weniger als 5 % der Patienten beobachtet.

Patienten mit benigner Prostatahyperplasie und gleichzeitig vorliegender Obstruktion im Bereich des oberen Harntraktes, chronischer Infektion des Harntraktes oder Blasensteinen sollten nicht mit Doxazosin behandelt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Doxazosin zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die den Abbau in der Leber beeinflussen (z.B. Cimetidin).

##### Anwendung zusammen mit PDE-5-Inhibitoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und **Doxazosin dura** kann bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen. Um das Risiko für die Entwicklung einer orthostatischen Hypotonie zu vermindern, sollten die Patienten hämodynamisch stabil auf die Alpha-Blocker-Therapie eingestellt sein, wenn Sie Phosphodiesterase-5-Inhibitoren anwenden. Weiterhin wird empfohlen, mit der niedrigsten Dosis des Phosphodiesterase-5-Inhibitors zu beginnen und diesen in einem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Doxazosin (mindestens 6 Stunden) einzunehmen.

##### Anwendung bei Patienten mit Katarakt-Operationen:

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 von 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 akuten Herzbeschwerden (kardiale Notfallsituationen):

Doxazosin soll aufgrund seiner gefäßerweiternden Wirkung nur mit Vorsicht bei Patienten mit folgenden akuten Herzbeschwerden (kardiale Notfallsituationen) eingesetzt werden:

- Lungenödem auf Grund von Aorten- oder Mitralklappenstenose
- High-Output Herzinsuffizienz
- Rechtsherzinsuffizienz aufgrund von Lungenembolie oder Herzbeutelerguss
- Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck.

# Doxazosin dura® Tabletten



Bei Bluthochdruckpatienten mit ein oder mehreren zusätzlichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sollte Doxazosin nicht allein (Monotherapie) als Therapie der 1. Wahl verwendet werden, da möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz besteht (siehe Abschnitt 5.1).

## Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei der Therapie von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Die klinische Erfahrung ist unzureichend bezüglich der Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen. Die Behandlung dieser Patienten wird daher nicht empfohlen. Bis weitere Erfahrungen vorliegen, sind Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen besonders zu überwachen.

## Anwendung bei Kindern:

Die klinische Erfahrung reicht nicht aus, um die Anwendung bei Kindern zu empfehlen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit autonomer diabetischer Neuropathie.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactose-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Doxazosin dura** nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Alpha-Blocker und anderer Antihypertonika.

In einer offenen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Probanden führte die Verabreichung einer Einzeldosis von 1 mg Doxazosin an Tag 1 eines viertägigen 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<sub>max</sub> oder der durchschnittlichen Halbwertszeit von Doxazosin. Der 10 %ige Anstieg der durchschnittlichen AUC von Doxazosin zusammen mit Cimetidin liegt innerhalb der interindividuellen Variationsbreite (27 %) der durchschnittlichen AUC von Doxazosin zusammen mit Plazebo.

Die blutdrucksenkende Wirkung kann erhöht sein, wenn Doxazosin zusammen mit anderen Antihypertonika, Vasodilatoren oder Nitraten eingenommen wird.

Wie auch bei anderen Antihypertonika, können nicht-steroidale Antirheumatika oder Östrogene die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin reduzieren.

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin reduzieren; Doxazosin kann die Wirkung von Dopamin, Ephedrin, Adrenalin, Metaraminol, Methoxamin und Phenylephrin auf Blutdruck und Gefäße reduzieren.

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

Es liegen keine Studien über Interaktionen mit Substanzen, die den Abbau in der Leber beeinflussen, vor.

Die Plasmaproteinbindung des Doxazosins beträgt 98 %. *In-vitro*-Daten im Humanplasma zeigen, dass Doxazosin keinen Effekt auf die Proteinbindung von Digoxin, Warfarin, Phenytoin oder Indometacin hat.

Doxazosin wurde bisher in der Klinik ohne Wechselwirkungen mit Thiazid-Diuretika, Furosemid, Betablockern, NSAR, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Gichtmitteln und Antikoagulantien angewandt. Ergebnisse aus Interaktionsstudien liegen jedoch nicht vor.

Doxazosin kann die Plasminogenaktivität und die renale Ausscheidung von Vanillylmandelsäure beeinflussen. Dies sollte bei der Interpretation von Laborergebnissen bedacht werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Für die Indikation Hypertonie:

Da es keine entsprechenden und gut kontrollierten Studien während der Schwangerschaft und Stillzeit gibt, ist die Sicherheit von Doxazosin während der Schwangerschaft und Stillzeit noch nicht nachgewiesen. Daher sollte Doxazosin während der Schwangerschaft nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden. 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).

Doxazosin ist in der Stillzeit kontraindiziert, da sich der Wirkstoff in der Milch säugender Ratten anreichert und keine Informationen über einen Übergang des Wirkstoffs in die Muttermilch stillender Frauen vorliegen.

Alternativ sollten Mütter abstillen, wenn eine Behandlung mit Doxazosin notwendig wird (siehe Abschnitt 5.3).

### 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**

Nebenwirkungen beruhen in erster Linie auf den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels. Die meisten Nebenwirkungen traten vorübergehend auf oder wurden bei fortdauernder Einnahme toleriert.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten, die häufigste zuerst, unter Verwendung der nachfolgenden Kategorien aufgeführt: 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 (kann von vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden).

Siehe Tabelle auf Seite 3.

Orthostatische Hypotonie und in seltenen Fällen Synkopen können bei Therapiebeginn auftreten, besonders bei zu hoher Dosierung, oder sie können auch auftreten nach kurzzeitiger Therapieunterbrechung bei Wiederbeginn der Therapie.

## **4.9 Überdosierung**

### Toxizität:

Erfahrung mit Überdosierungen ist begrenzt. Die nüchterne Einnahme von 16 mg Doxazosin durch einen Erwachsenen bewirkte eine Synkope. Bei einer 13-jährigen bewirkte die Einnahme von 40 mg Doxazosin eine mäßige Intoxikation. Ein 22-jähriger Mann, der 40 mg Doxazosin eingenommen hatte, entwickelte eine Sinusbradykardie mit Sinusarrhythmie und eine ST-Strecken-Hebung in den präkordialen Ableitungen.

### Symptome:

Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrung, Synkope, Dyspnoe, Hypotonie, Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmien, Sinusbradykardie, ST-Strecken-Hebung, Übelkeit, Erbrechen und möglicherweise Hypoglykämie, Hypokaliämie.

### Behandlung:

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.

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen				
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
	allergische Arzneimittelreaktion			
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
	Anorexie, gesteigerter Appetit, Durst, Hypokaliämie, Gicht, Geschmacksstörungen	Hypoglykämie		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				
Apathie	Angst, Insomnie, Depressionen, Alpträume, Gedächtnisverlust, emotionale Labilität		Agitiertheit, Nervosität	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schläfrigkeit	zerebrovaskuläre Ereignisse, Hypästhesie, Synkope, Tremor		orthostatischer Schwindel, Parästhesie	
<b>Augenerkrankungen</b>				
Akkommodationsstörungen	abnormaler Tränenfluss, Photophobie	Konjunktivitis	Verschwommensehen	intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>				
Schwindel	Tinnitus			
<b>Herzerkrankungen</b>				
Palpitationen, Tachykardie	Angina pectoris, Myokardinfarkt		Bradykardie, Herzrhythmusstörungen	
<b>Gefäßkrankungen</b>				
Hypotonie, orthostatische Hypotonie	periphere Ischämie	zerebrovaskuläre Störungen	Hitzewallungen	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Nasenkongestion, Rhinitis	Epistaxis, Bronchospasmen, Pharyngitis	Larynxödem	verschlimmerte Bronchospasmen	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit	Obstipation, Flatulenz, Erbrechen, Gastroenteritis, Diarrhoe			Veränderungen des Geschmacksempfindens
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
	veränderte Leberfunktions-tests		Cholestase, Hepatitis, Ikterus	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
Pruritus	Hautausschlag, Alopezie, Purpura	Juckreiz, Schwitzen	Urtikaria	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				
Rückenschmerzen, Myalgien	Muskelsteifigkeit, Muskelschmerzen, Arthralgien		Muskelkrämpfe, Muskelschwäche	

# Doxazosin dura® Tabletten



Fortsetzung: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
Zystitis, Harninkontinenz	vermehrter Harndrang, Hämaturie, Polyurie, Störungen beim Wasserlassen, Dysurie	erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Plasmaspiegel	gesteigerte Diurese, Miktionsstörungen, Nykturie	
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				
verzögerte Ejakulation	Impotenz		Gynäkomastie, Priapismus	retrograde Ejakulation
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
periphere Ödeme, Brustschmerz, grippeartige Symptome, Asthenie	Schmerzen, Gesichts-/generalisiertes Ödem, Gesichtsröte, Fieber/Schüttelfrost, Blässe	reduzierte Körpertemperatur bei älteren Menschen	Erschöpfung, Unwohlsein	
<b>Untersuchungen</b>				
	Gewichtszunahme			

Wenn diese Maßnahme nicht ausreicht, sollte ein Schock zunächst mit Volumen-Expandern behandelt werden. Falls nötig, sollten dann Vasopressoren verwendet werden. Die Nierenfunktion sollte nach Bedarf überwacht und unterstützt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika und Urologika

ATC-Code: C02C A04 und G04C A05

Doxazosin ist ein Chinazolin-Derivat. Die gefäßerweiternde Wirkung von Doxazosin beruht auf einer selektiven und kompetitiven Blockade von post-synaptischen  $\alpha_1$ -Rezeptoren.

Klinische Studien zeigten, dass die blutdrucksenkende Wirkung nach Einnahme von Doxazosin Tabletten über 24 Stunden lang anhält. Bei Langzeitbehandlung wurde keine Toleranzentwicklung beobachtet. Selten kann es zum Anstieg der Plasmareninaktivität und zu Tachykardie während der Erhaltungstherapie kommen. Doxazosin hat Auswirkungen auf die Plasmalipide und bewirkt einen signifikanten Anstieg des Verhältnisses HDL zu Gesamtcholesterin (ca. 4 - 13% des Ausgangswerts). Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist noch unklar. Es wurden keine nachteiligen Stoffwechselwirkungen beobachtet. Doxazosin erhöht bei Hypertonikern die Empfindlichkeit für Insulin.

Es wurde gezeigt, dass die Therapie mit Doxazosin einen Rückgang einer linksventrikulären Hypertrophie, aufgrund einer Reduzierung der Wandstärke und des linken Kammergewebes, bewirkt.

Die Zwischenauswertung der ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) zeigte, dass das Risiko für eine Herzinsuffizienz bei mit Doxazosin behandelten Bluthochdruckpatienten mit mindestens einem weiteren KHK-Risikofaktor im Vergleich zu den mit Chlorthalidon 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 Chlorthalidon-Patienten. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Doxazosin-Arm der ALLHAT-Studie abgebrochen. Unterschiede im Hinblick auf die Mortalität waren 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.

Es wurde gezeigt, dass Doxazosin die von Phenylephrin induzierten Kontraktionen der Prostata hemmt. In der glatten Muskulatur der Prostata, der proximalen Urethra und des Blasengrunds werden hohe Konzentrationen an  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren gefunden, die den Tonus der glatten Muskulatur des Prostataabschnitts der Urethra aufrechterhalten. Die Blockade von  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren durch Doxazosin führt zu einer Reduktion des Muskeltonus im Prostataabschnitt der Harnröhre und verbessert dadurch den Harnfluss. Dies ist die pharmakologische Grundlage für seine Verwendung in der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Doxazosin wird nach oraler Gabe fast vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 63 %. Maximale Plasma-

spiegel werden etwa 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Normalerweise ist die blutdrucksenkende Wirkung 2 - 6 Stunden nach der Einnahme am größten. Die Plasmaproteinbindung ist mit 98 % hoch. Verteilungsvolumen: 1 l/kg. Clearance: 1,3 ml/min/kg.

Doxazosin wird hauptsächlich in der Leber abgebaut und vorwiegend mit dem Stuhl in metabolisierter Form (63 - 65%) und unverändert (5%) ausgeschieden. Die effektive Halbwertszeit beträgt im steady-state ca. 10 Stunden. Die terminale Halbwertszeit ist ca. 22 Stunden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Kinetik unverändert.

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 an 12 Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz war nach einmaliger oraler Applikation die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 43 % erhöht und die scheinbare Clearance um 30 % verringert. Deshalb sollte Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die Hauptmetaboliten von Doxazosin beim Menschen sind 6-O- und 7-O-Demethyldoxazosin (6-Hydroxy- und 7-Hydroxydoxazosin). 6-Hydroxydoxazosin ist ein wirksamer und selektiver  $\alpha$ -Blocker, der beim Menschen 5% der oralen Dosis ausmacht. Deshalb hat 6-Hydroxydoxazosin wenig Einfluss auf die antihypertensive Wirkung von Doxazosin.

Andere weniger wichtige Metaboliten von Doxazosin sind 2-Piperazinyl- und 2-Amino-Verbindungen.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen auf. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.6.

Obgleich in Tierstudien keine teratogenen Effekte gesehen wurden, überlebten weniger Föten von Tieren, die eine 300-mal größere Dosis erhalten hatten als die für den Menschen empfohlene Maximaldosis.

Doxazosin reichert sich in der Milch säugender Ratten an. Es liegen keine Informationen über einen Übergang des Wirkstoffs in die Muttermilch stillender Frauen vor. Alternativ ist die Anwendung von Doxazosin während der Stillzeit kontraindiziert.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose; Lactose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.); Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Natriumdodecylsulfat.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

20, 50, 100 Tabletten in ACLAR/Aluminium Blisterpackungen.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mylan dura GmbH  
Postfach 10 06 35  
64206 Darmstadt

Telefon: (0 61 51) 95 12-0  
Telefax: (0 61 51) 95 12-4 71

E-Mail: [info@mylan-dura.de](mailto:info@mylan-dura.de)  
[www.mylan-dura.de](http://www.mylan-dura.de)

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:  
0 61 31 / 1 92 40 (Giftnotrufzentrale Mainz)

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Doxazosin dura 2 mg Tabletten:*  
44122.01.00

*Doxazosin dura 4 mg Tabletten:*  
44122.02.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

26.10.1998 / 05.06.2008

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2012

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig