



Mylan dura

Doxazosin dura® 4 mg Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxazosin dura 4 mg Retardtabletten
Wirkstoff: Doxazosinmesilat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält:

4,85 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 4 mg Doxazosin.

Vollständige Liste der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit der Aufschrift „DL“.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Essentielle Hypertonie
- Symptomatische Behandlung der benignen Prostatahyperplasie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 8 mg Doxazosin einmal täglich.

Essentielle Hypertonie:

Erwachsene Patienten: In der Regel 4 mg Doxazosin einmal täglich. Falls erforderlich, kann die Dosis bis auf 8 mg Doxazosin einmal täglich erhöht werden.

Doxazosin dura 4 mg Retardtabletten kann als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen Arzneimittel, z. B. einem Thiazid-Diuretikum, einem Beta-Blocker, einem Calciumantagonisten oder einem ACE-Hemmer, eingesetzt werden.

Symptomatische Behandlung der Prostatahyperplasie:

Erwachsene Patienten: In der Regel 4 mg Doxazosin einmal täglich. Falls erforderlich, kann die Dosis bis auf 8 mg Doxazosin einmal täglich erhöht werden.

Doxazosin dura 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 Erkrankungen gleichzeitig behandelt.

Ältere Patienten:

Es gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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 übliche Dosis angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Anwendung von Doxazosin an Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung ist besondere Vorsicht geboten. Von Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Die Anwendung von Doxazosin bei diesen Patienten wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxazosin dura 4 mg Retardtabletten bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die Anwendung von Doxazosin dura 4 mg Retardtabletten bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Doxazosin dura 4 mg Retardtabletten kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten müssen als Ganzes mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit geschluckt werden. Die Retardtabletten dürfen nicht zerkaut, zerteilt oder zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, oder Chinazolinen (z. B. Prazosin, Terazosin).
- bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese
- bei Patienten mit benigner Hyperplasie und gleichzeitiger Stauung der oberen Harnwege, chronischen Harnwegsinfektionen oder Blasensteinen
- bei Patienten mit Obstruktion von Ösophagus/Gastrointestinaltrakt oder Lumeneinengung des Gastrointestinaltrakts jeden Grades¹ in der Anamnese
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)²
- bei Patienten mit Hypotonie³
- Doxazosin ist kontraindiziert als Monotherapie bei Patienten mit Überlaufblase oder Anurie mit oder ohne progredienter Niereninsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungInformationen für den Patienten:

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Doxazosin Tabletten als Ganzes geschluckt werden müssen. Die Patienten dürfen die Tabletten nicht zerkauen, zerteilen oder zerdrücken.

¹Nur bei Patienten, die Retardtabletten einnehmen

²Nur bei der Indikation Hypertonie

³Nur bei der Indikation benigne Prostata-Hyperplasie

Bei einigen Retardpräparaten ist der Wirkstoff von einer inerten, nicht resorbierbaren Hülle umschlossen, die zur kontrollierten Freisetzung des Wirkstoffes über einen verlängerten 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.

Ungewöhnlich kurze Passagezeiten durch den Gastrointestinaltrakt (z. B. nach einer chirurgischen Resektion) können zu einer unvollständigen Resorption führen. Angesichts der langen Halbwertszeit von Doxazosin ist die klinische Bedeutung dieser Tatsache unklar.

Therapiebeginn:

Im Zusammenhang mit den alpha-blockierenden Eigenschaften von Doxazosin kann es, insbesondere bei Therapiebeginn, bei Patienten zu einer orthostatischen Hypotonie kommen, die sich als 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 können.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herzbeschwerden:

Wie bei allen anderen vasodilatatorisch wirkenden Antihypertonika üblich, sollte Doxazosin bei Patienten mit den folgenden akuten Herzbeschwerden vorsichtig eingesetzt werden:

- Lungenödem infolge Aorten- oder Mitralklappenstenose,
- Herzinsuffizienz bei hohem Herzzeitvolumen,
- Rechtsherzinsuffizienz infolge von Lungenembolie oder Perikarderguss und
- Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck.

Wegen eines möglicherweise erhöhten Risikos für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, sollte die First-Line-Therapie der Hypertonie bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck und einem oder mehreren zusätzlichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht in einer Monotherapie mit Doxazosin bestehen.

Zu Therapiebeginn und bei einer Dosiserhöhung sollte der Patient überwacht werden, um das Risiko für orthostatische Effekte, z. B. in Form von Hypotonie oder Synkopen, so gering wie möglich zu halten.

Doxazosin dura[®] 4 mg Retardtabletten



Bei Patienten, die wegen einer benignen Prostatahyperplasie behandelt werden und keinen Bluthochdruck aufweisen, sind die mittleren Blutdruckveränderungen gering, doch treten bei 10-20 % der Patienten Hypotonie, Schwindel, Müdigkeit und bei bis zu 5 % der Patienten Ödeme und Dyspnoe auf. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit Hypotonie und bekannter orthostatischer Dysregulation wegen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) mit Doxazosin behandelt werden. Diese Patienten müssen über das mögliche Verletzungsrisiko informiert und über Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung der orthostatischen Symptome aufgeklärt werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Wie bei allen Arzneimitteln, die vollständig über die Leber metabolisiert werden, sollte Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Da keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Sonstiges:

Vorsicht empfiehlt sich ebenfalls, wenn Doxazosin gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die den Leberstoffwechsel beeinflussen können (z.B. Cimetidin).

Bei Patienten mit autonomer diabetischer Neuropathie sollte Doxazosin mit Vorsicht angewendet werden.

Doxazosin kann die Plasmeninaktivität und die Ausscheidung von Vanillylmandelsäure in den Urin beeinflussen. Dies sollte bei der Interpretation von Laborergebnissen berücksichtigt werden.

Anwendung zusammen mit PDE-5-Inhibitoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und Doxazosin sollte mit Vorsicht erfolgen, da beide Arzneimittel vasodilatatorische Wirkungen haben und bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen können. Um das Risiko für die Entwicklung einer orthostatischen Hypotonie zu vermindern, sollten die Patienten hämodynamisch stabil auf die Alpha-Blocker Therapie eingestellt sein, bevor Sie Phosphodiesterase-5-Inhibitoren anwenden. Weiterhin wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis des Phosphodiesterase-5-Inhibitors zu beginnen und zur Einnahme von Doxazosin einen zeitlichen Abstand von mindestens 6 Stunden einzuhalten. Es wurden keine Untersuchungen mit Doxazosin-Retardformulierungen durchgeführt.

Darüber hinaus sollten die Patienten durch den Arzt darauf hingewiesen werden, wie sie im Falle des Auftretens von Symptomen der orthostatischen Hypotonie reagieren sollen.

Anwendung bei Patienten, die sich einer Kataraktoperation 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 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doxazosin wird stark (98 %) an Plasmaproteine gebunden. Die Ergebnisse von *In-vitro*-Studien mit Humanplasma belegen, dass Doxazosin die Proteinbindung von Digoxin, Warfarin, Phenytoin und Indometacin nicht beeinflusst.

Konventionelles Doxazosin wird zusammen mit Thiaziddiuretika, Furosemid, Beta-Blockern, nicht-steroidalen Antirheumatika, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika und Antikoagulanzen verabreicht, ohne dass unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen zu beobachten sind. Ergebnisse aus Interaktionsstudien liegen jedoch nicht vor.

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

Nicht-steroidale Antirheumatika oder Östrogene können die antihypertensive Wirkung von Doxazosin verringern. Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin verringern. Doxazosin kann die Wirkung von Dopamin, Ephedrin, Adrenalin, Metaraminol, Methoxamin und Phenylephrin auf Blutdruck und Gefäße verringern.

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). Es wurden keine Studien mit Doxazosin Retard-Formulierungen durchgeführt.

In einer offenen, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Probanden führte die Ver-

abreichung einer Einzeldosis von 1 mg Doxazosin an Tag 1 eines 4-tägigen Behandlungsregimes mit oralem Cimetidin (2-mal täglich 400 mg) zu einer 10 %igen Erhöhung der mittleren AUC von Doxazosin bei keinen statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren C_{max} und der mittleren Halbwertszeit von Doxazosin. Der 10 %ige Anstieg der mittleren AUC von Doxazosin zusammen mit Cimetidin liegt innerhalb der interindividuellen Variabilität (27 %) der mittleren AUC von Doxazosin zusammen mit Placebo.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung bei hypertensiver Indikation:

Schwangerschaft

Da keine adäquaten und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vorliegen, ist die Sicherheit von Doxazosin während der Schwangerschaft nicht nachgewiesen. Deshalb sollte Doxazosin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das Risiko übersteigt. Unter extrem hohen Dosen ergaben Tierstudien eine Verminderung der fetalen Überlebenswahrscheinlichkeit (siehe Abschnitt 5.3). *Doxazosin dura 4 mg Retardtabletten* sollte während der Schwangerschaft nur bei strikter Indikationsstellung verabreicht werden.

Stillzeit

Doxazosin dura 4 mg Retardtabletten ist während der Stillzeit kontraindiziert, da sich die Substanz in der Milch laktierender Ratten anreichert (siehe Abschnitt 5.3) und keine Informationen zur Ausscheidung des Arzneimittels in die Muttermilch stillender Frauen vorliegen.

Alternativ sollten Mütter abstillen, wenn die Behandlung mit *Doxazosin dura 4 mg Retardtabletten* notwendig ist (siehe Abschnitt 5.3).

Anwendung bei benigner Prostatahyperplasie:

Dieser Abschnitt ist nicht zutreffend.

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

Doxazosin dura 4 mg Retardtabletten kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen, insbesondere bei Behandlungsbeginn.

4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist hauptsächlich auf die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels zurückzuführen. Die meisten Nebenwirkungen sind vorübergehender Natur.

In klinischen Studien entsprach das Nebenwirkungsprofil bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie dem Befund bei Hypertonikern.



Mylan dura

Doxazosin dura® 4 mg Retardtabletten

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Doxazosin mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($> 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($> 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($> 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Siehe Tabelle.

Besondere Vorsicht:

Zu Beginn der Therapie können orthostatische Hypotonie und in seltenen Fällen Synkopen auftreten, insbesondere bei sehr hoher Dosierung, aber auch wenn die Behandlung nach einer Unterbrechung wieder aufgenommen wird.

4.9 ÜberdosierungSymptome:

Kopfschmerzen, Schwindel, Bewusstlosigkeit, Synkopen, Dyspnoe, Hypotonie, Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie. Übelkeit, Erbrechen. 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alfa-Adrenorezeptor-Antagonisten

ATC-Code: C02CA04

Hypertonie:

Die Behandlung hypertoner Patienten mit *Doxazosin dura 4 mg Retardtabletten* führt zu einer klinisch relevanten Blutdrucksenkung als Folge einer Verminderung des systemischen Gefäßwiderstandes. Diese Wirkung beruht vermutlich auf einer selektiven Blockade der Alpha-1-Adrenorezeptoren in den Gefäßen. Bei einmal täglicher Gabe tritt eine klinisch relevante Blutdrucksenkung ein, die während des

Tabelle: Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Häufigkeiten				
	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Thrombozytopenie, Erythrozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Arzneimittelreaktion			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, Gicht, gesteigerter Appetit, Hypokaliämie, Durst	Hypoglykämie	Erhöhter Serum-Harnstoff	
Psychiatrische Erkrankungen	Apathie	Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Alpträume, Amnesie, emotionale Labilität		Agitiertheit, Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit	Zerebrovaskulärer Insult, Hypästhesie, Synkope, Tremor		Schwindel bei Lagewechsel, Parästhesie	
Augenerkrankungen	Akkommodationsstörungen	Vermehrter Tränenfluss, Photophobie		Verschwommensehen	Intra-operatives Floppy-Iris-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Tinnitus			
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie	Angina pectoris, Myokardinfarkt		Bradykardie, Herzarrhythmien	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Ödeme	Periphere Ischämie		Hautrötung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis	Epistaxis, Pharyngitis	Kehlkopfödem	Bronchialspasmen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit	Obstipation, Diarrhoe, Flatulenz, Erbrechen, Gastroenteritis, Geschmacksstörungen			

Doxazosin dura[®] 4 mg Retardtabletten

Fortsetzung Tabelle Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Häufigkeiten				
	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnorme Leberfunktionstests		Cholestase, Hepatitis, Gelbsucht, Ikterus, erhöhte Leberwerte	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Hautausschlag		Alopezie, Purpura, Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Muskelschmerzen,	Arthralgie, Muskelsteife		Muskelkrämpfe, Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Zystitis, Harninkontinenz	Dysurie, Hämaturie, vermehrte Miktionshäufigkeit		Miktionsstörung, Nykturie, Polyurie, erhöhte Diurese, Anstieg des Serumkreatinins	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Verzögerte Ejakulation	Impotenz		Gynäkomastie, Priapismus	Retrograde Ejakulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Brustschmerzen, Grippe-ähnliche Symptome, periphere Ödeme	Schmerzen, Gesichtssödem, Fieber/Schüttelfrost, Blässe, allgemeine Ödeme		Müdigkeit, Unwohlsein, niedrige Körpertemperatur bei Älteren	
Untersuchungen		Gewichtszunahme			

ganzen Tages bzw. 24 Stunden nach der Einnahme anhält. Bei den meisten Patienten lässt sich der Blutdruck bereits durch die Initialdosis von 4 mg Doxazosin (als Retardtablette) unter Kontrolle bringen. Durch die Behandlung mit Doxazosin 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 dura 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-Anteils am Gesamtcholesterin (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 Thrombozytenaggre-

gation und zum Anstieg der Aktivität des Gewebsplasminogenaktivators führt. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist noch nicht klar. 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 zur Behandlung von Patienten, die gleichzeitig an Asthma, Diabetes mellitus, linksventrikulärer Dysfunktion oder Gicht leiden.

Prostatahyperplasie:

Bei Patienten mit Prostatahyperplasie führt Doxazosin dura 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 Blasenhal.

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

Im Steady-State betrug die relative Bioverfügbarkeit von Doxazosin aus *Doxazosin dura 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.



Mylan dura

Doxazosin dura[®] 4 mg RetardtablettenVerteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Doxazosin beträgt ca. 98 %.

Biotransformation:

Doxazosin wird größtenteils abgebaut; weniger als 5 % der Substanz werden unverändert ausgeschieden. Doxazosin wird hauptsächlich mittels O-Demethylierung und Hydroxylierung abgebaut.

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 Patienten:

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

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. Die Behandlung mit Doxazosin sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Gentoxizität und Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien an trächtigen Kaninchen und Ratten wurden den Versuchstieren Tagesdosen verabreicht, die zu Plasmakonzentrationen führten, die dem Vier- bzw. Zehnfachen der üblichen humantherapeutischen Exposition (C_{max} bzw. AUC) entsprachen. Die Studien ergaben keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten. Ein Verabreichungsschema mit 82 mg/kg/die (das Achtfache der humantherapeutischen Exposition) war mit einer verminderten Überlebenswahrscheinlichkeit der Feten assoziiert.

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 20-fachen der Konzentration im Plasma der Muttertiere entsprach. Auch wurde festgestellt, dass nach oraler Verabreichung radioaktiv markiertem Doxazosin an trächtige Ratten radioaktives Material in die Plazenta übertrat.

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

Macrogol

Mikrokristalline Cellulose

Povidon K 29-32

Butylhydroxytoluol (E 321)

alpha-Tocopherol (Ph.Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)

Tablettenhülle:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)-Dispersion 30 %

Hochdisperses Siliciumdioxid

Macrogol 1300-1600

Titandioxid (E 171)

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.

6.4 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister mit 30, 50, 98 und 100 Retardtabletten

6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:

0 61 31-1 92 40 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMER

59962.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.07.2004/ 10.10.2007

10. STAND DER INFORMATION

November 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig