

ANHANG I

VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM(EN), DER STÄRKE(N) DES/DER ARZNEIMITTEL(S), DER ART(EN) DER ANWENDUNG, DES/DER ANTRAGSTELLER(S)/INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN

Anmerkung: Diese SPC, die Etikettierung und die Packungsbeilage sind jene, die der Entscheidung der Kommission über diesen Artikel 29 – Verfahren für Arzneimittel, die Doxazosinmesilat enthalten – beigelegt wurden. Der Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Entscheidung der Kommission werden die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten die Produktinformation wie erforderlich aktualisieren.

Deshalb stellen diese SPC, die Etikettierung und die Packungsbeilage nicht notwendigerweise den aktuellen Text dar.

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Estland		STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Deutschland Tel.: 0049 6101 603301 Fax: 0049 6101 603151	Doxalfa 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid	4 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Lettland		STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Deutschland Tel.: 0049 6101 603301 Fax: 0049 6101 603151	Doxalfa 4 mg ilgstošās darbības tabletes	4 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Litauen		STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Deutschland Tel.: 0049 6101 603301 Fax: 0049 6101 603151	Doxalfa 4 mg pailginto atpalaidavimo tabletės	4 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Niederlande		Cerntrafarm Services B.V. Nieuwe Donk 9, 4879 AC Etten-Leur Niederlande Tel.: 0031 765 081000 Fax: 0031 765 035614	Doxazosine retard CF 4mg, tabletten met gereguleerde afgifte	4 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

Spanien		Laboratorio STADA, S.L. Frederic Mompou, 5 08960 Sant Just Desvern Barcelona, Spanien Tel.: 0034 93 4738889 Fax: 0034 93 4737495	DOXAZOSINA NEO STADA 4 mg comprimidos de liberación prolongada EEG	4 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Schweden	STADA Arzneimittel AG Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel Deutschland Tel.: 0049 6101 603301 Fax: 0049 6101 603151		Doxastad 4mg depottablett	4 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich		Genus Pharmaceuticals Benham Valence, Speen, Newbury, Berkshire RG20 8LU Tel.: 01635 568400 Fax: 01635 568401	Doxadura XL 4 mg	4 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG FÜR Doxastad 4 mg Retardtabletten und assoziierte Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Der CHMP war der Ansicht, dass die Bioäquivalenz nach Gabe der Einzeldosis in zwei verschiedenen Bioäquivalenzstudien (Studie 463/04 und 1995/04-05) und nach Gabe der Mehrfachdosis (Studie 5208/02-3) gemäß den Leitlinien des CHMP hinreichend nachgewiesen wurde. Die Unterschiede, die bei $T_{\max}$ beobachtet wurden, sind geringfügig, und der $C_{\max}$ -Wert des Testpräparats ist nicht höher als der des Innovatorpräparats. Es ist unwahrscheinlich, dass sich diese Unterschiede in klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen niederschlagen werden. Das Testpräparat hat über sämtliche Studien hinweg eine einheitliche Leistung der Einzeldosis gezeigt, und es wurden ausreichend Belege beigebracht, die bestätigen, dass die vorgelegten Ergebnisse zum Fließgleichgewicht (Steady-State-Ergebnisse) für andere Chargen repräsentativ sind. Die Studie zur Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln wurde nicht gemäß den CHMP-Leitlinien durchgeführt. Jedoch deuten die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass bei Verabreichung in Verbindung mit Nahrung zwischen den beiden Arzneimitteln keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bestehen. Seit 2002 wurden mehr als 44 000 000 generische Tabletten dieser Formulierung auf dem Markt vertrieben, und Tausende von Personen wurden von dem Originalpräparat auf das Generikum umgestellt. Bisher wurde nicht über unerwünschte Wirkungen berichtet, die möglicherweise auf eine schnellere Freisetzung von Doxazosin zurückzuführen wären. Das Unternehmen verpflichtete sich zudem zu einer Anwendungsbeobachtung des Präparats nach dem Inverkehrbringen.

Abschließend wird festgestellt, dass die wesentliche Ähnlichkeit hinreichend nachgewiesen wurde. Etwaige weitere Zweifel hinsichtlich der wesentlichen Ähnlichkeit der Präparate werden durch die Verpflichtung des Antragstellers zur Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen ausgeräumt. Der CHMP ist der Auffassung, dass sich das Präparat im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit nicht signifikant von dem Originalpräparat unterscheidet.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung folgender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war die Einigung darüber, ob Doxastad 4 mg Retardtabletten hinsichtlich des Freisetzungsprofils vom Originalpräparat signifikant abweichen und potenziell eine höhere Inzidenz für unerwünschte Wirkungen wie Schwindel und Hypotonie aufweisen, ob es signifikante Unterschiede bei der Leistung der Testchargen in der Einzeldosisphase der Studien 5208 und 1995 gab und ob der Antragsteller beim Design der Bioäquivalenzstudien von den Leitlinien des CHMP abgewichen ist, insbesondere was die Wirkung von Nahrungsmitteln und die damit verbundenen Bedenken hinsichtlich der angemessenen Sensitivität für den Nachweis eines Unterschieds zwischen den Präparaten anbelangt.
- Es ist unwahrscheinlich, dass sich die beobachteten potenziellen Unterschiede zwischen dem Referenzpräparat und den Generika auf die Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) auswirken.
- Die von dem Antragsteller vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurde auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen, der wissenschaftlichen Erörterung innerhalb des Ausschusses und des vorgeschlagenen neuen Wortlauts der aktualisierten Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Oktober 2005 und der neuesten QRD-Textvorlagen bewertet.

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen empfohlen, für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in

Anhang III für Doxastad 4 mg Retardtabletten und assoziierte Bezeichnungen (siehe Anhang I) dargelegt sind.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten [siehe Anhang I]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Retardtablette enthält 4 mg Doxazosin (als Mesilat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „DL“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie.

Symptomatische Behandlung bei benigner Prostatahyperplasie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten müssen als Ganzes mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit geschluckt werden. Der Patient darf die Tabletten nicht zerkauen, teilen oder zerstoßen.

Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die empfohlene Höchstdosis liegt bei 8 mg einmal täglich.

Essentielle Hypertonie:

Erwachsene:

Bei den meisten Patienten führt die Behandlung mit Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten einmal täglich zu einer erfolgreichen Einstellung des Blutdrucks. Bis die optimale Wirkung erreicht wird, können bis zu vier Wochen vergehen. Falls erforderlich, kann die Dosis anschließend in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen auf 8 mg einmal täglich angehoben werden.

Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten können entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, z. B. mit Thiaziddiuretika, Beta-Adrenorezeptor-Blockern, Calciumantagonisten oder ACE-Hemmern, sofern die alleinige Gabe dieser Wirkstoffe keine ausreichende Wirkung herbeiführt.

Symptomatische Behandlung einer benignen Prostatahyperplasie:

Erwachsene:

Die empfohlene Dosis liegt bei 4 mg einmal täglich. Die Dosierung kann in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen auf 8 mg einmal täglich erhöht werden.

Doxazosin kann bei hypertonen oder normotonen Patienten mit benigner Prostatahyperplasie angewendet werden, da bei normotonen Patienten in der Regel nur eine geringfügige

Blutdrucksenkung induziert wird. Während der Anfangsphase der Behandlung sollten die Patienten angesichts des Risikos orthostatischer unerwünschter Ereignisse engmaschig beobachtet werden.

Ältere:

Es gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie bei Erwachsenen.

Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion:

Da bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion keine pharmakokinetischen Veränderungen vorliegen und nichts dafür spricht, dass Doxazosin eine bestehende Nierenfunktionsstörung verschlimmert, erhalten diese Patienten üblicherweise die normale Dosis.

Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leberfunktion:

Bei Hinweisen auf eine leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung sollte Doxazosin vorsichtig angewendet werden. Da im Fall von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz keine klinische Erfahrung vorliegt, wird eine Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten:

Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinazoline (z. B. Prazosin, Terazosin) oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch bekannte Ösophagus- oder gastrointestinale Obstruktion bzw. Vermutung, dass ein erhöhtes Risiko einer solchen Obstruktion besteht.
- Benigne Prostatahyperplasie und gleichzeitig vorliegende Harnabflussstörung, chronische Harntraktinfektion oder Blasensteine.
- Überlaufblase, Anurie oder fortschreitende Niereninsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine abnorm verkürzte Transitzeit durch den Gastrointestinaltrakt kann eine unvollständige Resorption nach sich ziehen.

Wie bei allen Antihypertonika einschließlich Alpha-Blockern sollte der Patient bei Therapiebeginn beobachtet werden, um das potentielle Risiko von orthostatischen Wirkungen auf ein Mindestmaß zu begrenzen.

Bei manchen Patienten unter Alpha-Blocker-Therapie kann eine simultane Anwendung von Sildenafil oder anderer PDE-5-Hemmer eine symptomatische Hypotonie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit akuten Herzerkrankungen:

Wie bei anderen gefäßerweiternden Antihypertonika sollten im Fall von Patienten mit folgenden akuten Herzerkrankungen Vorsichtsmaßnahmen entsprechend der medizinischen Praxis getroffen werden:

- Lungenödem als Folge einer Aorten- oder Mitralklappenstenose
- Herzinsuffizienz bei hohem Herzzeitvolumen
- Links- oder Rechtsherzinsuffizienz durch Lungenembolie, Perikarderguss, hohes Herzzeitvolumen oder niedrigen Füllungsdruck

Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leberfunktion:

Wie alle in der Leber verstoffwechselten Arzneimittel sollte Doxazosin bei Hinweisen auf eine leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Da mit Patienten, die an schwerer Leberinsuffizienz leiden, keine klinischen Erfahrungen vorliegen, wird eine Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Anwendung während der Stillzeit

Im Tierversuch hat sich gezeigt, dass Doxazosin in die Muttermilch übertritt. Von einer Anwendung bei stillenden Müttern wird abgeraten, da die klinische Sicherheit während der Stillzeit nicht nachgewiesen wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertonika.

Nichtsteroidale Antirheumatika oder Östrogene können die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin vermindern.

Sympathomimetika können eine Verminderung des antihypertonen Effekts von Doxazosin induzieren; Doxazosin wiederum kann die Blutdruck- und Gefäßreaktion auf Dopamin, Ephedrin, Adrenalin, Metaraminol, Methoxamin und Phenylephrin reduzieren.

Zu den Wechselwirkungen mit Substanzen, die den Metabolismus in der Leber beeinflussen, liegen keine Studien vor.

Die Gabe von Doxazosin kann sich auf die Plasmareninaktivität und die Ausscheidung von Vanillinmandelsäure im Harn auswirken. Dieser Sachverhalt sollte bei der Analyse von Labordaten berücksichtigt werden.

Bei manchen Patienten unter Alpha-Blocker-Therapie kann eine simultane Anwendung von Sildenafil oder anderer PDE-5-Hemmer eine symptomatische Hypotonie hervorrufen. Daher sollten Sildenafil-Dosen über 25 mg nicht vor Ablauf von 4 Stunden nach Einnahme eines Alpha-Blockers eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Doxazosin bei Schwangeren vor. Obwohl in Tierversuchsstudien keine teratogenen Effekte beobachtet wurden, dürfen Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist dringend erforderlich.

In Tierversuchsstudien hat sich herausgestellt, dass Doxazosin in die Milch der Tiere übergeht. Über einen möglichen Übertritt von Doxazosin in die menschliche Muttermilch liegen keine Informationen vor. Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten dürfen daher nicht bei stillenden Frauen angewendet werden. Wenn eine fortgesetzte Behandlung mit Doxazosin erforderlich ist, sollte eine Unterbrechung des Stillens erwogen werden.

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

Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten haben Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien mit Doxazosin-Retardtabletten wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet.

Nachstehend werden diejenigen unerwünschten Arzneimittelreaktionen, deren Zusammenhang mit der Behandlung zumindest für möglich gehalten wird, nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit

Vasopressoren (zum Beispiel Noradrenalin oder Ephedrin). Symptomatische Behandlung wie angezeigt.

Eine Dialyse ist nicht indiziert, da Doxazosin stark an Proteine gebunden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten, ATC-Code: C02CA04

Der generische Name des Wirkstoffs von Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten lautet Doxazosin, wobei es sich um ein Chinazolinderivat handelt. Die vasodilatative Wirkung von Doxazosin beruht auf einer selektiven und kompetitiven Blockade der postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren.

Durch eine einmal tägliche Anwendung lässt sich eine klinisch signifikante Blutdrucksenkung erzielen, die während des gesamten Tages sowie über einen Zeitraum von 24 Stunden nach Gabe anhält.

Bei Langzeitanwendung von Doxazosin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung wurde keine Toleranzentwicklung beobachtet. Unter Langzeittherapie kam es nur in seltenen Fällen zu einer erhöhten Plasmareninaktivität und zu Tachykardie.

Doxazosin besitzt günstige Wirkungen auf Blutlipide mit einem signifikanten Anstieg des HDL/Gesamtcholesterin-Quotienten (um ungefähr 4-13% der Basalwerte). Die klinische Relevanz dieser Befunde ist noch unklar.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Empfindlichkeit gegenüber Insulin verbessert Doxazosin die Insulinempfindlichkeit. Bei Gabe von Doxazosin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung konnte eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie festgestellt werden. Studien zur Morbidität und Mortalität sind noch nicht abgeschlossen.

Hypertonie:

Laut einer Analyse von zwei Dosis-Wirkungsstudien (an insgesamt 630 Patienten unter Behandlung mit Doxazosin) war die Blutdruckkontrolle bei Patienten, die Tabletten mit sofortiger Freisetzung in Dosierungen zu 1 mg, 2 mg bzw. 4 mg erhalten hatten, ebenso gut wie bei Patienten unter Doxazosin-Retardtabletten zu 4 mg.

Die Zwischenanalyse der Studie „Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial“ (ALLHAT) hat ergeben, dass das Risiko einer chronischen Herzinsuffizienz bei Hochdruckpatienten unter Doxazosin, die wenigstens einen weiteren klinischen Risikofaktor für koronare Herzkrankheit aufwiesen, im Vergleich zu den mit Chlortalidon behandelten Patienten etwa doppelt so hoch war. Bei diesen Patienten wurde darüber hinaus ein um 25% erhöhtes Risiko des Auftretens klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen verzeichnet. Der Doxazosin-Arm von ALLHAT wurde angesichts dieser Ergebnisse vorzeitig geschlossen. Hinsichtlich der Mortalität wurden keine Unterschiede festgestellt.

Die Ergebnisse sind aus verschiedenen Gründen schwierig zu interpretieren, zum Beispiel wegen der unterschiedlichen Wirkungen auf den systolischen Blutdruck oder angesichts der Tatsache, dass Diuretika in der Doxazosin-Gruppe vor Behandlungsbeginn abgesetzt wurden.

Benigne Prostatahyperplasie:

Es hat sich gezeigt, dass Doxazosin die Phenylephrin-vermittelte Kontraktion in der Prostata hemmt. Im muskulären Stroma der Prostata, dem proximalen Teil der Harnröhre sowie im Harnblasenboden wurden hohe Konzentrationen von Alpha-1-Adrenorezeptoren gefunden, welche den Tonus der glatten Muskulatur im Prostataabschnitt der Harnröhre steuern. Eine Blockade der Alpha-1-Adrenorezeptoren vermittelt Doxazosin vermindert den Tonus der glatten Muskulatur im Prostataabschnitt der Harnröhre, wodurch der Harnfluss erleichtert wird. Hierbei handelt es sich um die pharmakologische Grundlage für die klinische Anwendung von Doxazosin bei der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie.

Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien (mit ungefähr 1.317 Patienten unter Behandlung mit Doxazosin) wurden lediglich anhand von Patienten durchgeführt, die auf der Skala „International Prostate Symptom Score“ einen Baseline-Score von ≥ 12 sowie eine maximale Harnflussrate von < 15 ml/sec aufwiesen. Die Daten aus diesen Studien lassen erkennen, dass bei Patienten unter Doxazosin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung in Dosen zu 1 mg, 2 mg bzw. 4 mg eine ebenso erfolgreiche Kontrolle erzielt werden kann wie bei Anwendung von Doxazosin-Retardtabletten zu 4 mg.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Doxazosin-Retardtabletten werden nach oraler Anwendung von therapeutischen Dosen gut resorbiert, wobei sich innerhalb von 6 bis 8 Stunden nach Anwendung schrittweise Spitzenkonzentrationen im Blut einstellen. Die Plasmaspitzenkonzentrationen betragen ungefähr ein Drittel der Konzentrationen, die nach Anwendung von Doxazosin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung erreicht werden. Die Talspiegel nach 24 Stunden sind jedoch bei beiden Formulierungen vergleichbar.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin in Form von Retardtabletten führen zu einer geringfügigen Änderung der Plasmaspiegel.

Das Peak/Trough-Verhältnis von Doxazosin-Retardtabletten beläuft sich auf weniger als die Hälfte des Peak/Trough-Verhältnisses von Doxazosin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung.

Im Steady-State lag die relative Bioverfügbarkeit von Doxazosin aus Retardtabletten gegenüber derjenigen aus Tabletten mit sofortiger Freisetzung bei 54% im Fall der 4-mg-Dosis bzw. 59% im Fall der 8-mg-Dosis.

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme war gegenüber einer Anwendung auf nüchternen Magen mit einer geringgradig erhöhten Resorption, einer Zunahme der AUC um 14% sowie einer um 23% höheren $C_{\max}$ verbunden, wohingegen die $C_{\min}$ von einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme unbeeinflusst blieb.

Verteilung:

Doxazosin wird zu ungefähr 98% an Plasmaproteine gebunden. Verteilungsvolumen: 1 Liter/kg.

Biotransformation:

Doxazosin wird vorwiegend durch O-Demethylierung sowie Hydroxylierung verstoffwechselt und unterliegt einer intensiven Metabolisierung, wobei $< 5\%$ unverändert ausgeschieden werden.

Ausscheidung:

Die Clearance von Doxazosin beträgt 1,3 ml/min/kg.

Die Plasmaausscheidung erfolgt biphasisch, wobei sich die terminale Eliminationshalbwertszeit auf 22 Stunden beläuft. Dies gestattet eine einmal tägliche Verabreichung.

Ältere:

Pharmakokinetische Studien mit Doxazosin-Retardtabletten an Älteren ließen keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Anwendung bei jüngeren Patienten erkennen.

Nierenfunktionsstörung:

Pharmakokinetische Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die Doxazosin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung erhalten hatten, erbrachten keinerlei Hinweise auf signifikante Unterschiede gegenüber einer Anwendung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung:

Über Patienten mit Leberfunktionsstörung und die Wirkung von Arzneimitteln mit bekannten Auswirkungen auf den Metabolismus in der Leber (z. B. Cimetidin) stehen nur in begrenztem Umfang Daten zur Verfügung. In einer klinischen Studie an 12 Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung induzierte die Gabe einer Einzeldosis Doxazosin einen Anstieg der AUC um 43% sowie eine Abnahme der oralen Clearance um etwa 30%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Macrogol
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
All-rac-alpha-Tocopherol
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearyl fumarat
Butylhydroxytoluol (E321)

Tablettenumhüllung:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)-Dispersion 30%
Hochdisperses Siliciumdioxid
Macrogol 1300-1600
Titandioxid (E171)

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

Blister (PVC/PVDC/Aluminium)
Faltschachteln mit 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10 x 14) Retardtabletten
Kalenderpackungen mit 28 und 98 Retardtabletten
Einzeldosis-Packungen mit 50 x 1 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

SCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten [siehe Anhang I]
Doxazosin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Retardtablette enthält 4 mg Doxazosin (als Mesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Butylhydroxytoluol (E321)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Retardtabletten
20 Retardtabletten
28 Retardtabletten
30 Retardtabletten
50 Retardtabletten
56 Retardtabletten
60 Retardtabletten
90 Retardtabletten
98 Retardtabletten
100 Retardtabletten
140 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Wie von Ihrem Arzt angewiesen einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDE ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

CH.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten [siehe Anhang I]
Doxazosin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

[ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

CH.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten [siehe Anhang I] (Doxazosin)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es NICHT an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was sind Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten und wofür werden sie angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten beachten?
3. Wie sind Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie sind Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS SIND DOXASTAD [UND ANDERE BEZEICHNUNGEN] 4 MG RETARDTABLETTEN UND WOFÜR WERDEN SIE ANGEWENDET?

Ihr Arzt hat Ihnen Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten eventuell verordnet, weil Ihr Blutdruck zu hoch ist und dies unbehandelt das Risiko einer Herzkrankheit oder eines Schlaganfalls erhöht. Doxazosin, der arzneilich wirksame Bestandteil Ihrer Tabletten, gehört zu einer als Alpha-1-Antagonisten bezeichneten Arzneimittelgruppe. Diese Arzneimittel entfalten ihre Wirkung über eine Erweiterung der Blutgefäße, die es dem Herzen erleichtert, Blut durch den Kreislauf zu pumpen. Dies trägt zur Blutdrucksenkung und einer Minderung des Risikos von Herzkrankheiten bei.

Vielleicht wurde Ihnen Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten aber auch verordnet, um die Beschwerden einer gutartigen Prostatavergrößerung (BPH) zu behandeln. Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer Vergrößerung der Vorsteherdrüse des Mannes, die genau unter der Blase liegt. In der Folge wird das Harnlassen erschwert. Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten bewirken eine Entspannung der Muskulatur im Bereich des Blasenausgangs und der Vorsteherdrüse, wodurch das Harnlassen erleichtert wird.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON DOXASTAD [UND ANDERE BEZEICHNUNGEN] 4 MG RETARDTABLETTEN BEACHTEN?

Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten dürfen nicht eingenommen werden,

- wenn Sie jemals auf den Wirkstoff Doxazosin oder einen der am Ende aufgeführten sonstigen Bestandteile allergisch reagiert haben (z. B. mit Juckreiz, Hautrötung oder erschwelter Atmung)

- wenn Sie wissen, dass Sie auf Chinazoline (z. B. Prazosin, Terazosin) – die chemische Familie von Arzneimitteln, zu der Doxazosin gehört – empfindlich reagieren
- wenn Sie an irgendeiner Form von Verlegung des Verdauungstrakts leiden oder gelitten haben
- wenn Sie an gutartiger Prostatavergrößerung bei gleichzeitiger Stauung der oberen Harnwege, chronischer Harnwegsinfektion oder Blasensteinen leiden
- wenn Sie an Überlaufblase, Anurie oder fortschreitender Niereninsuffizienz leiden

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten ist erforderlich,

- wenn Sie eine Lebererkrankung haben
- wenn Sie an einer akuten Herzerkrankung wie akuter Herzinsuffizienz gelitten haben
- wenn Sie sich einer Dialyse unterziehen müssen
- wenn Sie unter 18 Jahre alt sind

Vor einem chirurgischen Eingriff und der Verabreichung einer Anästhesie (auch beim Zahnarzt) müssen Sie Ihrem Arzt bzw. Zahnarzt mitteilen, dass Sie Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten einnehmen.

Wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Bei Einnahme von Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bereits eines der folgenden Mittel einnehmen:

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- Sonstige Arzneimittel gegen hohen Blutdruck
- Östrogene
- Dopamin, Ephedrin, Adrenalin, Metaraminol, Methoxamin, Phenylephrin (Arzneimittel, die zur Behandlung von Herzproblemen verordnet werden)
- Arzneimittel, die zur Behandlung von erektiler Dysfunktion angezeigt sind (PDE-5-Hemmer, z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten können gemeinsam mit oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Sprechen Sie zuvor mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten können Benommenheit verursachen. Seien Sie besonders vorsichtig, wenn Sie Ihre erste Dosis einnehmen, wenn Ihre Dosis erhöht wird oder wenn Sie mit der Einnahme des Arzneimittels wieder beginnen, nachdem Sie es eine Weile nicht eingenommen haben. Wenn Sie sich schwindlig oder benommen fühlen, setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Maschinen.

3. WIE IST DOXASTAD [UND ANDERE BEZEICHNUNGEN] 4 MG RETARDTABLETTEN EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Die Anwendungshinweise sind auf der Verpackung angegeben. Auch Ihr Apotheker kann Ihnen behilflich sein, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Dosierung von Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten ist die gleiche, ob Sie es gegen hohen Blutdruck oder zur Behandlung der Beschwerden von BPH einnehmen. Die übliche Dosis ist eine Tablette (4 mg) pro Tag. Ihr Arzt kann Ihre Dosis auf die empfohlene Höchstdosis von zwei Tabletten pro Tag erhöhen.

Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten wurden speziell entwickelt, um den Wirkstoff langsam über den Tag verteilt abzugeben. Die Tabletten können zu jeder gewünschten Tageszeit vor, während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Wählen Sie eine für Sie passende Zeit und nehmen Sie Ihre Tabletten jeden Tag zu dieser Zeit ein. Die Tabletten müssen als Ganzes mit genügend Wasser geschluckt werden. Nicht zerkauen, teilen oder zerstoßen.

Wenn Sie eine größere Menge von Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, sind die wahrscheinlichsten Symptome einer Überdosierung ein Gefühl von Benommenheit oder Schwindel infolge des Blutdruckabfalls. Sie sollten sich auf den Rücken legen und Ihre Füße höher als den Kopf positionieren. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich und suchen Sie ihn so bald wie möglich auf.

Wenn Sie die Einnahme von Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, machen Sie sich keine Sorgen. Nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten abbrechen

Nehmen Sie die Tabletten so lange ein, bis Ihr Arzt Sie anweist, die Behandlung abzusetzen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel können Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufige Nebenwirkungen (treten bei mehr als 1 von 100 Patienten auf) sind: Schwindel, orthostatischer Schwindel (nach dem Aufrichten aus sitzender oder liegender Position), Rhinitis (Verstopfung und/oder Laufen der Nase), Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Gastritis (Magenschleimhautentzündung), Kopfschmerzen, Ermattung, Ödem (Schwellung), Schläfrigkeit, Asthenie (Schwäche), Mundtrockenheit.

Gelegentliche Nebenwirkungen (treten bei weniger als 1 von 100 Patienten auf) sind: Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen, der zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann), Leukopenie (Mangel an weißen Blutkörperchen), Gicht, Nervosität, Tremor (Zittern), Verschwommensehen, Tinnitus (Ohrgeräusche), Vertigo (Drehschwindel), Arrhythmie (Herzrhythmusstörungen), Tachykardie (erhöhte Herzfrequenz), Palpitationen (Herzklopfen), Angina pectoris, Myokardinfarkt (Herzinfarkt), Apoplexie (Schlaganfall), Dyspnoe (Atemnot), Husten, Bronchospasmus, Epistaxis (Nasenbluten), Anorexie (Appetitverlust), Obstipation (Verstopfung), Appetitzunahme, Ikterus (Gelbsucht), Anstieg der Leberenzymwerte, Ausschlag, Pruritus (Juckreiz), Purpura (Unterhautblutungen), Myalgie (Muskelschmerzen), Arthralgie (Gelenkschmerzen),

Muskelkrämpfe, gesteigerte Diurese (erhöhtes Harnvolumen), Hämaturie (Blut im Urin), Harninkontinenz, Priapismus (schmerzhafte anhaltende Erektion), Impotenz, Schmerzen im Brustkorb, Erregtheit, Gesichtsrötung.

In seltenen Fällen wurde eine Synkope (Ohnmacht) in Zusammenhang mit orthostatischer Hypotonie (Blutdruckabfall nach dem Aufrichten aus sitzender oder liegender Position) beobachtet.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE SIND DOXASTAD [UND ANDERE BEZEICHNUNGEN] 4 MG RETARDTABLETTEN AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nachdem Sie angewiesen wurden, die Einnahme Ihrer Tabletten zu beenden, bringen Sie alle übrigen Tabletten zurück zu Ihrem Apotheker, damit diese sicher entsorgt werden können. Behalten Sie die Tabletten nur auf entsprechende Aufforderung Ihres Arztes. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten enthält

- Der Wirkstoff ist Doxazosin (als Mesilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind Macrogol, Mikrokristalline Cellulose, Povidon, Butylhydroxytoluol (E321), All-rac-alpha-Tocopherol, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumstearyl fumarat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30%, Macrogol 1300-1600 und Titandioxid (E171)

Wie Doxastad [und andere Bezeichnungen] 4 mg Retardtabletten aussehen und Inhalt der Packung

Die Tabletten sind weiß, rund, bikonvex mit der Prägung „DL“ auf einer Seite.

Ihr Arzneimittel wird in PVC/PVDC/Aluminium-Blister zu 28 Tabletten [10, 20, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10x14) Tabletten] zur Verfügung gestellt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[Nach Abschluss des Verfahrens auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}

[ist national auszufüllen]