

Herr/Frau
Firma
Optional Abteilung oder z.H
Adresse
PLZ Ort

Datum: 02. April 2009
Kontakt: Mag. Katharina Weber
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 - 36252, Dw. Fax - 36207
E-Mail: katharina.weber@ages.at
Unser Zeichen: 16c-090402-11059A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Doxazosin – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projektes kommt es zu der Empfehlung, europaweit Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Doxazosin** - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.3. Gegenanzeigen

Doxazosin ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxazosin, anderen Chinazolinderivaten (z.B.: Prazosin, Terazosin), oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates.
- bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese.
- bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie bei gleichzeitig bestehender Obstruktion der oberen Harnwege, chronischer Harnwegsinfektion oder Blasensteinen.
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- bei Patienten mit bestehender Hypotonie.

Doxazosin ist als Monotherapie bei Patienten mit Überlaufblase oder Anurie mit oder ohne progressive renaler Insuffizienz kontraindiziert.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Therapiebeginn:

Aufgrund der alphablockierenden Wirkung von Doxazosin kann es vor allem zu Beginn der Therapie oder bei Dosiserhöhung, aber auch bei Wiederbeginn der Therapie zu einer orthostatischen Hypotonie, die sich als Schwindel und Schwächegefühl, in seltenen Fällen auch durch Bewusstseinsverlust (Synkope) manifestiert, kommen. Daher wird während der Initialphase eine strenge Kontrolle des Blutdruckes empfohlen, um das Risiko von orthostatischen Effekten zu minimieren.

Die Patienten sollten angewiesen werden, besonders in der Initialphase abrupte Lagewechsel oder Tätigkeiten, die durch Schwindel und Schwäche zu Verletzungen führen könnten, zu vermeiden.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herzkrankheiten:

Wegen seiner vasodilatorischen Wirkung sollte Doxazosin bei Patienten in folgenden kardialen Notsituationen nur mit Vorsicht eingesetzt werden:

Lungenödem als Folge von Aorten- oder Mitralstenose

Herzinsuffizienz mit hohem Herz-Minuten-Volumen

Rechtsherzinsuffizienz als Folge von Lungenembolie oder Perikarderguss

Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck.

Anwendung bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion:

Da Doxazosin zur Gänze durch die Leber metabolisiert wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion besondere Vorsicht geboten. Im Hinblick auf Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor, daher wird eine Anwendung bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Anwendung gemeinsam mit einem PDE-5-Hemmer:

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z.B. Sildenafil, Tadalafil, und Vardenafil) und [Wirkstoff] kann zu einer symptomatischen Hypotonie führen, da beide Arzneimittel gefäßerweiternd wirken. Um das Risiko einer orthostatischen Hypotonie zu verringern, wird empfohlen eine Begleitbehandlung mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren nur dann zu beginnen, wenn der Patient hämodynamisch stabil auf die Alpha-Blocker-Therapie eingestellt ist. Weiterhin wird empfohlen, mit der niedrigsten Dosis des Phosphodiesterase-5-Inhibitors zu beginnen und diesen in einem zeitlichen Abstand zur Gabe des Alpha-Blockers (mindestens 6 Stunden) einzunehmen. Es wurden keine Studien mit retardierten Darreichungsformen von Doxazosin durchgeführt.

Anwendung bei Patienten mit Katarakt-Operationen

Das Auftreten des „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des „Small Pupil Syndrome“) wurde bei der Durchführung von Katarakt-Operationen bei einigen Patienten, die eine Therapie mit Tamsulosin erhielten, beobachtet. Einzelne Fälle wurden im Zusammenhang mit anderen Alpha-1 Blockern berichtet, daher kann die Möglichkeit eines Klasseneffektes nicht ausgeschlossen werden. Da IFIS zum vermehrten Auftreten von Komplikationen im Verlauf von Katarakt-Operationen führen kann, sollte der Ophthalmologe vor der Operation von der gleichzeitigen oder früheren Anwendung von Alpha-1-Blockern in Kenntnis gesetzt werden.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Doxazosin mit einem PDE-5-Hemmer ist Vorsicht geboten, da dies bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen könnte (siehe Abschnitt 4.4. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Es wurden keine Studien mit retardierten Darreichungsformen von Doxazosin durchgeführt.

Etwa 98% des zirkulierenden Doxazosin wird an Plasmaproteine gebunden. In-vitro-Daten im Humanplasma zeigen, dass Doxazosin keine Wirkung auf die Proteinbindung von Digoxin, Warfarin oder Phenytoin hat.

Doxazosin wurde in klinischen Studien ohne Wechselwirkungen mit Thiazid-Diuretika, Furosemid, Betablockern, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika und Antikoagulantien angewendet. Es liegen keine Daten aus gezielten Studien zu Wechselwirkungen vor.

Bei Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Substanzen und Alpha -1 Blockern verstärkt sich die antihypertensive Wirkung.

Bei 22 gesunden männlichen Probanden in einer nicht verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie führte die Gabe einer Einzeldosis von 1 mg Doxazosin am Tag 1 einer viertägigen Behandlung mit oralem Cimetidin (400 mg zweimal täglich) zu einer Erhöhung der mittleren Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve (AUC) von Doxazosin um 10%, aber zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren maximalen Plasmakonzentration oder der mittleren Halbwertszeit.

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Anwendung von Doxazosin während der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, daher sollte Doxazosin nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden. In reproduktionstoxikologischen Untersuchungen ergab sich kein Hinweis auf eine teratogene Wirkung, bei sehr hohen Dosierungen wurde jedoch eine verminderte Überlebensfähigkeit der Föten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit).

Tierstudien haben gezeigt, dass Doxazosin in der Muttermilch akkumuliert, daher ist die Anwendung in der Stillzeit kontraindiziert. (siehe auch Abschnitt 4.3)

Bei der Notwendigkeit einer Behandlung mit Doxazosin muß das Stillen beendet werden. (siehe auch Abschnitt 4.3)

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

Besonders zu Beginn der Therapie kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8. Nebenwirkungen

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie,

Gelegentlich: Gicht, gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Schlaflosigkeit, Nervosität

Gelegentlich: Agitation, Depression,

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Häufig: Benommenheit, orthostatischer Schwindel, Parästhesie, Schläfrigkeit

Gelegentlich: Hypästhesie, Synkope, Tremor, zerebrovaskuläre Zwischenfälle

Augenerkrankungen

Sehr selten: verschwommenes Sehen

Nicht bekannt: Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Ohres und Labyrinths

Häufig: Vertigo

Gelegentlich: Tinnitus



Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen, Tachykardie
Gelegentlich: Angina pectoris, Herzarrhythmien, Myokardinfarkt,
Sehr selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie, orthostatische Hypotonie
Gelegentlich: Hitzewallungen,

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Häufig: Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Rhinitis,
Gelegentlich: Epistaxis, Entzündungen im Bereich der oberen Luftwege,
Sehr selten: Verstärkung von Bronchospasmen,

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit
Gelegentlich: Verstopfung, Flatulenz, Erbrechen, Gastroenteritis
Nicht bekannt: Geschmackstörungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: abnormale Leberfunktionswerte
Sehr selten: Cholestase, Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus,
Gelegentlich: Alopezie, Purpura, Hautausschlag
Sehr selten: Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen, Myalgie
Gelegentlich: Arthralgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Zystitis, Harninkontinenz
Gelegentlich: Dysurie, häufiger Harndrang, Hämaturie, Polyurie
Sehr selten: Miktionsstörungen, Nykturie, vermehrte Diurese

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz
Sehr selten: Gynäkomastie, Priapismus
Nicht bekannt: Retrograde Ejakulation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächegefühl, Brustschmerzen, grippeartige Symptome, periphere Ödeme, Müdigkeit,
Unwohlsein
Gelegentlich: Schmerzen, Gesichtsoedeme,

Untersuchungen

Selten: , Gewichtszunahme



4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung ist eine ausgeprägte Hypotonie bis zum Kollaps, schließlich Kreislaufschock mit Bewußtseinsverlust zu erwarten.

In leichteren Fällen ist eine entsprechende Lagerung (Kopf tief, Beine hoch) ausreichend.

In schweren Fällen kann eine Volumensubstitution, die Anwendung von Vasopressoren (cave Adrenalin: Tachykardie!) sowie Überwachung bzw. Unterstützung der Nierenfunktion mit Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolytstatus erforderlich werden.

Eine Hämodialyse zur Wirkstoffelimination scheint infolge der relativ hohen Proteinbindung der Substanz nicht von Nutzen.