

Datum: 25.01.2013
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-130111-26353-A-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 Projekt (Verfahrensnummer: DK/H/PSUR/0004/002) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Doxazosin – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxazosin, andere Chinazoline (z.B. Prazosin, Terazosin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese
- Patienten mit benigner Prostatahyperplasie bei gleichzeitig bestehender Obstruktion der oberen Harnwege, chronischer Harnwegsinfektion oder Blasensteinen
- Während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten mit bestehender Hypotonie

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



4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Therapiebeginn:

Vor allem zu Beginn der Therapie oder bei Dosiserhöhung, aber auch bei Wiederbeginn der Therapie kann es aufgrund der alpha-blockierenden Eigenschaften von Doxazosin zu einer orthostatischen Hypotonie kommen, die sich als Schwindel und Schwächegefühl, in seltenen Fällen auch durch Bewusstseinsverlust (Synkope) manifestiert. Eine Initialdosis von 1 mg/Tag sollte daher nicht überschritten werden (siehe auch Abschnitt 4.2). Besondere Vorsicht ist geboten bei älteren Patienten, eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und Patienten, die auf eine natriumarme Diät eingestellt sind oder mit Diuretika behandelt werden sowie Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie. Die Patienten sollen angewiesen werden, besonders nach der Einnahme der ersten Dosis oder bei Dosiserhöhung abrupte Lagewechsel oder Tätigkeiten, die durch Schwindel und Schwäche beeinträchtigt werden, zu vermeiden. Die Patienten sollten über mögliche Gegenmaßnahmen informiert werden.

Während der Initialphase und der Einstellungsperiode von <Produkt> wird eine strenge Kontrolle des Blutdruckes empfohlen, vor allem bei Patienten, die bereits andere Medikamente mit einem blutdrucksenkenden Effekt einnehmen.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herzkrankheiten:

Bei Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit kann eine zu schnelle oder zu starke Blutdrucksenkung zu einer Zunahme der Angina-pectoris-Beschwerden führen.

Bei hypertonen Patienten mit einem oder mehreren zusätzlichen Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung soll Doxazosin nicht als einziges Mittel für die Initialbehandlung der Hypertonie verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Wegen seiner vasodilatatorischen 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 eingeschränkter Leberfunktion und bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, die den hepatischen Metabolismus beeinflussen (z.B. Cimetidin) Vorsicht geboten. Da im Hinblick auf Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, wird eine Anwendung bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Anwendung gemeinsam mit einem PDE-5-Hemmer:

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Doxazosin mit einem PDE-5-Hemmer (z.B. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil) ist Vorsicht geboten, da beide Arzneimittel vasodilatatorische Wirkungen zeigen und dies bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen könnte. Es wird empfohlen, eine Behandlung mit PDE-5-Hemmern nur dann einzuleiten, wenn der Patient unter Behandlung mit Alpha-Blockern hämodynamisch stabil ist. Es wird auch empfohlen, die Behandlung mit einem PDE-5-Hemmer mit der niedrigst möglichen Dosis einzuleiten und ein Zeitintervall von 6 Stunden zur Anwendung von Doxazosin einzuhalten. 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 in Zusammenhang mit anderen α -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, ist der Ophthalmologe vor der Operation von der gleichzeitigen oder früheren Anwendung von α -1-Blockern in Kenntnis zu setzen.

Bei Prostatahyperplasie darf <Produkt> nur bei regelmäßiger urologischer Kontrolle angewendet werden.

Doxazosin sollte bei Kindern aufgrund mangelnder Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht angewendet werden.

<Die Tabletten enthalten Laktose und sollten bei Patienten mit den seltenen erblichen Stoffwechselstörungen Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktaseinsuffizienz, Galaktosämie oder Glukose/Galaktose-Malabsorptionssyndrom nicht angewendet 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). Es wurden keine Studien mit retardierten Darreichungsformen von Doxazosin durchgeführt.

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

Aus der klinischen Erfahrung sind keine Wechselwirkungen von Doxazosin mit Thiazid-Diuretika, Furosemid, Betablockern, nichtsteroidalen Antirheumatika, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Urikosurika und Antikoagulantien bekannt. Es liegen keine Daten aus gezielten Studien zu Wechselwirkungen vor.

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

Gleichzeitige Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (z.B. Indometacin) kann zu einer Verminderung des antihypertensiven Effektes führen.

Bei Kombination mit Sympathomimetika kann eine Reduktion einerseits der blutdrucksenkenden Wirkung von Doxazosin, andererseits der Blutdruck- und Gefäßreaktion auf Dopamin, Ephedrin, Adrenalin (cave Tachykardie!), Metaraminol, Methoxamin und Phenylephrin nicht ausgeschlossen werden.

Daten zur Interaktion mit Substanzen, die bekannterweise die hepatische Metabolisierung beeinflussen, sind limitiert:

In einer offenen, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Freiwilligen 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 und der mittleren Halbwertszeit. Die Erhöhung der mittleren AUC von Doxazosin um 10% bei Kombination mit Cimetidin liegt innerhalb des interindividuellen Schwankungsbereichs (27%) der mittleren AUC für Doxazosin in Kombination mit Placebo.

Doxazosin kann zu einer Zunahme der Plasmareninaktivität bzw. zu einer erhöhten Ausscheidung von Vanillinmandelsäure im Harn führen. Dies sollte vor entsprechenden Laboruntersuchungen (z.B. Phäochromocytom-Diagnostik) beachtet werden.





4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Indikation Hypertonie:

Schwangerschaft

Da über die Anwendung von Doxazosin während der Schwangerschaft beim Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen ist die Sicherheit nicht erwiesen und Doxazosin ist nur nach kritischer Nutzen/Risiko-Abwägung während der Schwangerschaft anzuwenden. In reproduktionstoxikologischen Tierstudien ergab sich zwar kein Hinweis auf eine teratogene Wirkung, bei sehr hohen Dosierungen (etwa das 300-fache der empfohlenen humantherapeutischen Dosis) wurde jedoch eine verminderte Überlebensfähigkeit der Föten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Tierstudien haben gezeigt, dass Doxazosin in der Muttermilch akkumuliert. Doxazosin darf daher in der Stillzeit nicht angewendet werden bzw. vor einer Behandlung mit Doxazosin muss abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Für die Indikation benigne Prostatahyperplasie:

Dieser Abschnitt ist nicht zutreffend

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße zu Behandlungsbeginn, bei Erhöhung der Dosis, Präparatewechsel sowie in Zusammenhang mit Alkohol.

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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) 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

Gelegentlich: Anorexie, Durst, Gicht, gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Schlaflosigkeit, Nervosität

Gelegentlich: Agitation, Depression, Schlafstörungen, Gedächtnisverlust, emotionale Labilität





Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Häufig: Benommenheit, Parästhesie, orthostatischer Schwindel, Schläfrigkeit
Gelegentlich: Hypoästhesie, Synkope, Tremor, Konzentrationsstörungen, zerebrovaskuläre Zwischenfälle

Augenerkrankungen

Häufig: Visus-/Akkomodationsstörungen
Gelegentlich: Konjunktivitis, abnormer Tränenfluss
Selten: Photophobie
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, Flush, periphere Ischämie, Blässe

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

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: Asthenie, Brustschmerzen, grippeartige Symptome, periphere Ödeme, Fatigue Unwohlsein
Gelegentlich: Schmerzen, Gesichtswater, Fieber/Schüttelfrost
Selten: verminderte Körpertemperatur bei älteren Patienten

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme
Selten: Erhöhungen von Transaminasen, BUN, Kreatinin, Hypokaliämie, Erniedrigung von Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung ist eine ausgeprägte Hypotonie bis zum Kollaps, schließlich Kreislaufchock mit Bewusstseinsverlust zu erwarten.

In leichteren Fällen ist eine entsprechende Lagerung (Kopf tief, Beine hoch) ausreichend. Gegebenenfalls sollten weitere unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. 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.

*nur anführen wenn zutreffend

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

