

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ascalan 8 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält Doxazosinmesilat entsprechend 8 mg Doxazosin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße bis weißliche, geruchlose, runde, gewölbte, unbeschichtete Tabletten mit Kreuzbruchkerbe auf einer Seite und der Prägung „D“, „Z“, „S“, „8“ auf der selben Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften und gleiche Viertel geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Arterielle Hypertonie (Mono- und Kombinationstherapie).
- Symptomatische Behandlung der benignen Prostatahyperplasie, wenn keine Operationsindikation besteht.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die erforderliche Dosis ist individuell anzupassen. Unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Hypertonie:

Initial 1 mg/Tag. Zur Erzielung und Aufrechterhaltung der gewünschten Blutdrucksenkung ist eine schrittweise Erhöhung der Tagesdosis auf 2, 4, 8 oder 16 mg in 1 bis 2wöchigen Intervallen möglich.

Eine Tagesdosis von 16 mg sollte nicht überschritten werden, da keine Verbesserung der blutdrucksenkenden Wirkung zu erwarten ist.

Benigne Prostatahyperplasie:

Initial 1 mg/Tag. Nach 1 - 2 Wochen kann die Dosis auf 2 mg einmal täglich erhöht werden. Je nach Entwicklung der Urodynamik und Symptomatik kann die Dosis anschließend in 2- bis 4wöchigen Intervallen schrittweise auf 4 oder 8 mg (= max. Tagesdosis) einmal täglich erhöht werden.

Bei Kombination mit anderen Antihypertonika (z.B. mit Thiaziddiuretika, Beta-Blockern, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern) im Rahmen einer bereits bestehenden Doxazosin-Monotherapie sollte die Dosis von Doxazosin initial reduziert bzw. retitriert werden. Bei Zusatz von Doxazosin zu einer laufenden antihypertensiven Therapie sollte die Dosis des anderen Wirkstoffes bzw. der anderen Wirkstoffe reduziert und die Dosis von Doxazosin wie oben beschrieben angepasst werden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion und bei älteren Patienten kann der Wirkstoffbedarf redu-

ziert sein.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine besondere Dosisanpassung erforderlich.

Nach mehrtägiger Unterbrechung der Therapie sollte die Dosierung von Doxazosin mit 1 mg beginnend neu titriert werden.

Für die Dosistitration stehen entsprechend dosierte Zubereitungen (Ascalan 2 mg-Tabletten mit Bruchrille und Ascalan 4 mg-Tabletten mit Bruchrille) zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

Doxazosin ist kontraindiziert

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxazosin, andere Chinazolinderivate (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.

Über die Anwendung von Doxazosin bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

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:

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. Dies gilt insbesondere bei älteren Patienten sowie bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und bei Patienten, die bereits andere Medikamente mit einem blutdrucksenkenden Effekt einnehmen.

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 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 Lungenembolien 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. In 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 Doxazosin 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. Weiters 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.

Bei Langzeittherapie ist eine Kontrolle der Leber- und Nierenwerte (besonders bei Organvorschädigung) und gegebenenfalls des Blutbildes zu empfehlen.

Bei Prostatahyperplasie darf Doxazosin nur bei regelmäßiger urologischer Kontrolle angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält pro Tablette 80,88 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit seltener erblicher Galactose-Unverträglichkeit, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen vor der Anwendung Ihren Arzt befragen.

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 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. Dies gilt ebenso für Vasodilatoren und Nitrate.

Bei 22 gesunden männlichen Patienten 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.

Gleichzeitige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z.B. Indometacin) oder östrogenhaltigen Präparaten kann zu einer Verminderung des antihypertensiven Effektes führen.

Bei Kombination mit Sympathomimetika kann eine Reduktion einerseits der blutdrucksen-

kenden Wirkung von Doxazosin, andererseits der Blutdruck- und Gefäßreaktion auf Dopamin, Ephedrin, Adrenalin (cave Tachykardie!), Metamizol, Methoxamin, Phenylephrin nicht ausgeschlossen werden.

Ein Einfluss auf die Plasminogenaktivität bzw. die Ausscheidung von Vanillinmandelsäure im Harn kann nicht ausgeschlossen werden. Dies sollte vor entsprechenden Laboruntersuchungen (z.B. Phäochromozytom-Diagnostik) beachtet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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).

Stillzeit

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. Dies gilt in verstärktem Maße bei Präparatewechsel sowie in Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel können Ascalan 8 mg-Tabletten Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10,
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10,
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100,
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000,
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 des Lymphsystems

Sehr selten: Erniedrigung von Hämatokrit und Erythrozyten, 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, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.
Selten: Konjunktivitis.
Sehr selten: verschwommenes Sehen.
Nicht bekannt: Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Ohrs und des 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, Schwellung der Nasenschleimhaut, Entzündungen im Bereich der oberen Luftwege.
Sehr selten: Verstärkung von Bronchospasmen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus.
Gelegentlich: Alopezie, Purpura, Hautausschlag.
Selten: Schwitzen.
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, Erhöhung von BUN und Kreatinin.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der 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.

Selten: Senkung der Körpertemperatur.

Untersuchungen

Selten: Gewichtszunahme.

Die Häufigkeit des Auftretens sowie das Profil der Nebenwirkungen waren in klinischen Studien bei beiden Indikationen (Hypertonie und Prostatahyperplasie) vergleichbar.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten.

ATC-Code: C02C A04

Doxazosin, ein Chinazolin-Derivat, hemmt die sympathische Erregungsübertragung auf postsynaptische Alpha₁-Rezeptoren.

Die blutdrucksenkende Wirkung beruht auf einer Erweiterung der peripheren Widerstandsfäße. Bei Langzeittherapie steigt die Herzfrequenz nicht oder nur geringfügig an.

In vitro zeigten die beiden Metaboliten 6' und 7'-Hydroxydoxazosin in einer Konzentration von 5 µmol/l antioxidative Effekte. In klinischen Studien zeigte Doxazosin eine günstige Wirkung auf die Blutfette (Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins und der Gesamttriglyzeride), auf die Blutgerinnung (Hemmung der Thrombozytenaggregation, Zunahme der Aktivität des Gewebsplasminogenaktivators) und den Glukosemetabolismus (Erhöhung der Insulinsensitivität bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern). Weiters kam es zu einer Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie. In einer klinischen Studie an Patienten mit leichter Hypertonie (TOMHS) wurden unter Doxazosin weniger neue Fälle von erektiler Dysfunktion berichtet als unter anderen hypertensiven Substanzen. Darüber hinaus wurde die Anwendung von Doxazosin mit einer Verbesserung vorbestehender Erektionsprobleme in Zusammenhang gebracht.

Doxazosin verbessert die Urodynamik bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie durch

Tonusverminderung der glatten Muskulatur in Prostata und Blasenhal. Die Wirkung auf die glatte Muskulatur der Prostata wird zu ca. 70% über Alpha 1a-Rezeptorsubtypen vermittelt. Doxazosin kann sowohl bei Normotonikern als auch bei Hypertonikern mit benigner Prostatahyperplasie eingesetzt werden.

Bei normotensiven Patienten mit benigner Prostatahyperplasie senkt Doxazosin den Blutdruck im Allgemeinen nicht signifikant. Bei hypertonen Patienten mit benigner Prostatahyperplasie können beide Erkrankungen mit Doxazosin behandelt werden.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei benigner Prostatahyperplasie sind auch bei Langzeittherapie im Wesentlichen unverändert.

Die blutdrucksenkende Wirkung tritt nach einer oralen Einzeldosis innerhalb von 2 Stunden ein, erreicht nach etwa 6 Stunden ihr Maximum und hält etwa 24 Stunden an. Die Wirkung bei benigner Prostatahyperplasie tritt nach etwa 1 bis 2 Wochen ein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Doxazosin wird gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt nur einem geringen "First pass"-Effekt. Die Elimination erfolgt nach weitgehender Metabolisierung hauptsächlich extrarenal, <5% werden unverändert ausgeschieden.

Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 17 und 22 Stunden. Bei älteren Patienten oder solchen mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Pharmakokinetik im Wesentlichen unverändert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (chronisch-stabile Zirrhose) war nach einer Einzeldosis von 2 mg die AUC erhöht (+43%) und die Clearance reduziert (-40%).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der Tierversuch brachte keine Hinweise auf embryotoxische und teratogene Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lichtschutz erforderlich, Arzneimittel daher in der Außenverpackung aufbewahren.

Nach Ablauf des Verfalldatums, das auf Blisterstreifen und Faltparton ersichtlich ist, nicht mehr verwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVDC-Aluminium-Blisterpackung mit 28 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24596

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.07.2002 / 14.10.2005

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2009

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.