

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxa-Fin 4 mg/5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 4 mg Doxazosin (als Mesilat) und 5 mg Finasterid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Enthält 105,97 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißerunde bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doxa-Fin ist als Substitutionstherapie für die Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) bei Patienten angezeigt, die bereits mit Doxazosin und Finasterid in der gleichen Dosierung wie in der Kombination (4 mg Doxazosin täglich und 5 mg Finasterid täglich) ausreichend kontrolliert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt eine Filmtablette.

Die fixe Kombination ist nicht für die Initialtherapie oder Dosistitration geeignet und kann erst nach Stabilisierung der Doxazosin-Dosis gegeben werden.

Die Kombination ist geeignet, um das Risiko eines akuten Harnverhalts und eines chirurgischen Eingriffs zu verringern, und sollte vor allem bei Patienten mit vergrößertem Prostatavolumen (über 40 cm³) eingesetzt werden.

Auch wenn sich die Symptome schon früh bessern, kann eine Behandlung über mindestens sechs Monate erforderlich sein, um zu beurteilen, ob eine positive Reaktion auf Finasterid erreicht wurde. Das Risiko eines akuten Harnverhalts verringert sich innerhalb von vier Monaten nach der Behandlung mit Finasterid.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit unterschiedlichem Grad der Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich, da sich die Pharmakokinetik von Doxazosin oder Finasterid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verändert.

Doxazosin ist nicht dialysierbar. Es liegen keine Daten für Finasterid bei Dialysepatienten vor.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es liegen nur begrenzte Daten für Doxazosin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor, und auch für Finasterid liegen keine Informationen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor.

Doxa-Fin sollte bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und nur dann, wenn die freie Kombination gut vertragen wurde. Eine sorgfältige Überwachung ist erforderlich.

Doxa-Fin sollte nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen einmal täglich mit einer ausreichenden Menge Wasser mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Behandlungsdauer wird durch den behandelnden Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

Doxa-Fin ist nicht für die Anwendung bei Frauen oder Kindern indiziert und ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Finasterid und Quinazoline (z. B. Prazosin, Terazosin, Doxazosin) oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Hypotonie oder einer orthostatischen Hypotonie in der Vorgeschichte.
- Patienten mit benigner Prostatahyperplasie und gleichzeitiger Stauung der oberen Harnwege, chronischer Harnwegsinfektion oder Blasensteinen.
- Schwangerschaft - Frauen, die schwanger sind oder möglicherweise schwanger sein könnten (siehe Abschnitt 4.6 "Schwangerschaft und Stillzeit", Exposition gegenüber Finasterid - Risiko für den männlichen Fötus).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines:

Um obstruktive Komplikationen zu vermeiden, ist es wichtig, Patienten mit großem Restharnvolumen und/oder stark vermindertem Harnfluss sorgfältig zu überwachen. Die Möglichkeit einer Operation sollte in Betracht gezogen werden.

Auswirkungen auf prostataspezifisches Antigen (PSA) und Prostatakrebserkennung

Ein Prostatakarzinom verursacht viele der mit der BPH verbundenen Symptome, und die beiden Erkrankungen können nebeneinander bestehen. Ein Prostatakarzinom sollte daher ausgeschlossen werden, bevor eine Therapie zur Behandlung der BPH-Symptome begonnen wird.

Bei Patienten mit Prostatakrebs, die mit Finasterid behandelt wurden, konnte bisher kein klinischer Nutzen nachgewiesen werden. Patienten mit BPH und PSA-Werten wurden in kontrollierten klinischen Studien mit regelmäßigen PSA-Spiegel-Kontrollen und Prostatabiopsien überwacht. In diesen BPH-Studien schien Finasterid die Häufigkeit der Entdeckung von Prostatakrebs nicht zu verändern und die Gesamthäufigkeit von Prostatakrebs unterschied sich zwischen den mit Finasterid oder Placebo behandelten Patienten nicht wesentlich.

Die digital-rektale Untersuchung sowie andere Untersuchungen auf Prostatakrebs sollten bei Patienten mit BPH während der Therapie mit Doxa-Fin regelmäßig durchgeführt werden. Die Bestimmung des Serum-PSA-Spiegels wird auch zur Erkennung von Prostatakrebs verwendet. Im Allgemeinen wird bei einem PSA-Ausgangswert von >10 ng/ml (Hybritech) eine weitere Untersuchung und eine Biopsie in Betracht gezogen; bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml ist eine weitere Untersuchung ratsam. Bei Männern mit und ohne Prostatakrebs überschneiden sich die PSA-Werte erheblich. Daher schließen PSA-Werte innerhalb des normalen Referenzbereichs bei Männern mit BPH ein

Prostatakarzinom unabhängig von der Behandlung mit Doxa-Fin nicht aus. Ein Ausgangs-PSA-Wert <4 ng/ml schließt Prostatakrebs nicht aus.

Finasterid bewirkt bei Patienten mit BPH auch bei Vorliegen von Prostatakrebs einen Rückgang der PSA-Konzentration im Serum um etwa 50 %. Dieser Rückgang des PSA-Serumspiegels bei Patienten mit BPH, die mit Doxa-Fin behandelt werden, sollte bei der Auswertung der PSA-Daten berücksichtigt werden und schließt ein gleichzeitiges Prostatakarzinom nicht aus. Dieser Rückgang ist über den gesamten Messbereich der PSA-Werte vorhersagbar, auch wenn er bei einzelnen Patienten variieren kann. Die Analyse der PSA-Daten von über 3.000 Patienten in der vierjährigen, doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie ("Proscar Long-term Efficacy and Safety Study" (PLESS)) bestätigte, dass bei typischen Patienten, die sechs Monate oder länger mit Finasterid behandelt wurden, die PSA-Werte verdoppelt werden sollten, um sie mit den Normalbereichen unbehandelter Männer zu vergleichen. Diese Anpassung bewahrt die Sensitivität und Spezifität des PSA-Tests und erhält seine Fähigkeit, Prostatakrebs zu erkennen.

Jeder anhaltende Anstieg der PSA-Werte bei Patienten, die mit Finasterid behandelt werden, sollte sorgfältig bewertet werden, einschließlich der Überlegung, ob die Therapie mit Doxa-Fin möglicherweise nicht eingehalten wird.

Der prozentuale Anteil des freien PSA (Verhältnis von freiem zu Gesamt-PSA) wird durch Finasterid nicht signifikant verringert und bleibt auch unter dem Einfluss von Finasterid konstant. Wenn das prozentuale freie PSA als Hilfsmittel für die Erkennung von Prostatakrebs verwendet wird, ist keine Anpassung erforderlich.

Wechselwirkungen des Arzneimittels mit Labortests

Auswirkungen auf den PSA-Spiegel

Die PSA-Konzentration im Serum ist mit dem Alter des Patienten und dem Prostatavolumen korreliert, und das Prostatavolumen ist mit dem Alter des Patienten korreliert. Bei der Auswertung von PSA-Laborbestimmungen sollte berücksichtigt werden, dass die PSA-Werte bei Patienten, die mit Finasterid behandelt werden, abnehmen. Bei den meisten Patienten ist in den ersten Monaten der Therapie ein rascher Rückgang des PSA-Wertes zu beobachten, danach stabilisiert sich der PSA-Wert auf einen neuen Ausgangswert. Der Ausgangswert nach der Behandlung entspricht etwa der Hälfte des Wertes vor der Behandlung.

Daher sollten bei typischen Patienten, die sechs Monate oder länger mit Doxa-Fin behandelt werden, die PSA-Werte verdoppelt werden, um sie mit den Normalbereichen unbehandelter Männer zu vergleichen. Für die klinische Interpretation, siehe oben, Auswirkungen auf PSA und Prostatakrebserkennung.

Brustkrebs bei Männern

Bei Männern, die Finasterid 5 mg einnehmen, wurde während der klinischen Studien und in der Zeit nach der Markteinführung über Brustkrebs berichtet. Ärzte sollten ihre Patienten anweisen, jede Veränderung ihres Brustgewebes wie Knoten, Schmerzen, Gynäkomastie oder Ausfluss aus der Brustwarze unverzüglich zu melden.

Stimmungsschwankungen und Depressionen

Bei Patienten, die mit Finasterid 5 mg behandelt wurden, wurde über Stimmungsschwankungen, einschließlich depressiver Verstimmung, Depressionen und, seltener, Suizidgedanken berichtet. Die Patienten sollten auf psychiatrische Symptome überwacht werden, und wenn diese auftreten, sollte dem Patienten geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen.

Akute Herzerkrankungen

Wie bei allen anderen gefäßerweiternden blutdrucksenkenden Mitteln ist bei der Verabreichung von Doxazosin an Patienten mit den folgenden akuten Herzerkrankungen Vorsicht geboten:

- Lungenödem aufgrund einer Aorten- oder Mitralklappenstenose.
- Herzinsuffizienz bei hoher Leistung.
- Rechtsseitige Herzinsuffizienz aufgrund einer Lungenembolie oder eines Perikardergusses.
- linksventrikuläre Herzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck.

Katarakt-Operation

Das „Intraoperative Floppy Iris Syndrom“ (IFIS, eine Variante des "Small Pupil Syndroms") wurde während einer Kataraktoperation bei einigen Patienten beobachtet, die Tamsulosin einnahmen oder zuvor damit behandelt worden waren. Vereinzelte Berichte liegen auch für andere Alpha-1-Blocker vor, und die Möglichkeit eines Klasseneffekts kann nicht ausgeschlossen werden. Da IFIS zum vermehrten Auftreten von Komplikationen im Verlauf von Kataraktoperationen führen kann, sollte der Augen Chirurg vor der Operation über die derzeitige oder frühere Einnahme von Alpha-1-Blockern informiert werden.

Leberinsuffizienz

Es liegen nur begrenzte Daten über die Einnahme von Doxazosin bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor. Die Auswirkungen von Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Finasterid wurden ebenfalls nicht untersucht.

Da beide Substanzen hauptsächlich über den Leberstoffwechsel ausgeschieden werden, wird die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht empfohlen.

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollten nur mit Vorsicht und nur dann mit Doxa-Fin behandelt werden, wenn die freie Kombination von Doxazosin und Finasterid gut vertragen wurde. Eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion kann ratsam sein.

PDE-5-Hemmer

Die gleichzeitige Verabreichung dieses Kombinationsprodukts mit Phosphodiesterase-5-Hemmern (z. B. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil) wird nicht empfohlen. Es liegen keine Daten vor. Sowohl Doxazosin als auch PDE-5-Hemmer haben gefäßerweiternde Wirkungen und können zu symptomatischer Hypotonie führen.

Priapismus

Nach dem Inverkehrbringen von Alpha-1-Blockern, einschließlich Doxazosin, wurde über verlängerte Erektionsdauer und Priapismus berichtet. Wenn Priapismus nicht sofort behandelt wird, kann er zu einer Schädigung des Penisgewebes und zu einem dauerhaften Potenzverlust führen, daher sollte der Patient sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Pädiatrische Verwendung

Doxa-Fin ist nicht für die Anwendung bei Kindern angezeigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht nachgewiesen.

Angaben zu Hilfsstoffen:

Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der fixen Kombination:

Klinische Studien haben gezeigt, dass es keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen zwischen Doxazosin und Finasterid gibt.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Doxa-Fin und anderen Arzneimitteln durchgeführt. Da Doxa-Fin Doxazosin und Finasterid enthält, sind alle für diese Arzneimittel festgestellten Wechselwirkungen auch für Doxa-Fin relevant. Vorsicht ist vor allem bei der Verabreichung zusammen mit Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 geboten, da beide Substanzen Substrat dieses Cytochroms sind.

Doxazosin

Die gleichzeitige Verabreichung eines Alphablockers mit einem PDE-5-Hemmer kann bei einigen Patienten zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Doxazosin ist in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (98 %). Daten aus menschlichem Plasma deuten darauf hin, dass Doxazosin keine Auswirkungen auf die Proteinbindung der getesteten Arzneimittel (Digoxin, Phenytoin, Warfarin oder Indometacin) hat, jedoch sollte das theoretische Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen proteingebundenen Arzneimitteln berücksichtigt werden. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Doxazosin ein Substrat von Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) ist. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Doxazosin mit einem starken CYP 3A4-Inhibitor, wie Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin oder Voriconazol, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Bei der Verabreichung von herkömmlichem Doxazosin traten in der klinischen Praxis keine unerwünschten Wechselwirkungen mit Thiazid-Diuretika, Furosemid, Betablockern, nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln, Antibiotika, oralen Hypoglykämika, Urikosurika und Antikoagulanzen auf. Es liegen jedoch keine Daten aus formellen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien vor.

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Alphablocker und anderer Antihypertensiva.

Doxazosin kann die Wirkung von Dopamin, Ephedrin, Adrenalin, Metaraminol, Methoxamin und Phenylephrin auf den Blutdruck und die Gefäße verringern.

In einer offenen, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Probanden führte die Verabreichung einer Einzeldosis von 1 mg Doxazosin an Tag 1 einer viertägigen oralen Cimetidin-Behandlung (400 mg zweimal täglich) zu einem Anstieg der mittleren AUC von Doxazosin um 10 % und zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren C_{max} und der mittleren Halbwertszeit von Doxazosin. Der 10%ige Anstieg der mittleren AUC von Doxazosin unter Cimetidin liegt innerhalb der intersubjektvariation (27%) der mittleren AUC von Doxazosin zusammen mit Placebo.

Doxazosin kann die Plasma-Renin-Aktivität erhöhen und zu einer erhöhten Ausscheidung von Vanillinmandelsäure im Urin führen. Dies muss bei bestimmten Laboruntersuchungen berücksichtigt werden (z. B. Phäochromozytom).

Finasterid

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen für Finasterid festgestellt. Finasterid wird hauptsächlich über das Cytochrom-P450-3A4-System verstoffwechselt, scheint dieses aber nicht wesentlich zu beeinflussen. Obwohl das Risiko, dass Finasterid die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel beeinflusst, als gering eingeschätzt wird, ist es wahrscheinlich, dass Inhibitoren und Induktoren von Cytochrom P450 3A4 die Plasmakonzentration von Finasterid beeinflussen. Wenn man die anerkannten Sicherheitsspannen zugrunde legt, ist es allerdings unwahrscheinlich, dass ein Anstieg, wie er durch die gleichzeitige Gabe solcher Hemmstoffe bedingt sein kann, von klinischer Bedeutung ist. Zu den Wirkstoffen, die am Menschen getestet wurden, gehören Propranolol, Digoxin, Glibenclamid, Warfarin, Theophyllin und Phenazon, wobei keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen beobachtet wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Doxa-Fin ist bei Frauen kontraindiziert, wenn sie schwanger sind oder möglicherweise schwanger sein könnten.

Aufgrund der Fähigkeit von Typ II 5- α -Reduktase-Hemmern, die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron zu hemmen, können diese Arzneimittel, einschließlich Finasterid, bei Verabreichung an eine schwangere Frau Anomalien der äußeren Genitalien eines männlichen Fötus verursachen.

Exposition gegenüber Finasterid - Risiko für den männlichen Fötus

Frauen sollten keine zerkleinerten oder zerbrochenen Filmtabletten von Doxa-Fin handhaben, wenn sie schwanger sind oder möglicherweise schwanger sein könnten, da die Möglichkeit einer Resorption von Finasterid und das daraus resultierende potenzielle Risiko für einen männlichen Fötus besteht (siehe Schwangerschaft). Doxa-Fin Filmtabletten haben einen Filmüberzug und verhindern bei normaler Handhabung den Kontakt mit dem Wirkstoff, vorausgesetzt, die Filmtabletten wurden nicht zerbrochen oder zerkleinert. Geringe Mengen von Finasterid wurden bei Probanden, die Finasterid 5 mg/Tag erhielten, im Samen nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob ein männlicher Fötus geschädigt werden kann, wenn seine Mutter mit dem Samen eines Patienten in Berührung kommt, der mit Finasterid behandelt wird. Wenn die Sexualpartnerin des Patienten schwanger ist oder möglicherweise schwanger sein könnte, wird dem Patienten empfohlen, die Exposition seiner Partnerin gegenüber dem Samen zu minimieren.

Stillzeit

Doxa-Fin ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt.

Die Ausscheidung von Doxazosin in die Muttermilch ist nachweislich sehr gering (mit einer relativen Säuglingsdosis von weniger als 1 %), jedoch sind die Daten beim Menschen sehr begrenzt.

Es ist nicht bekannt, ob Finasterid in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Fertilität

Studien an Ratten zeigten eine verminderte Fertilität bei männlichen Tieren, die mit Doxazosin behandelt wurden (siehe auch Abschnitt 5.3). Dieser Effekt war innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

Nach der Markteinführung gab es Spontanberichte über Unfruchtbarkeit und/oder schlechte Samenqualität bei anderen Finasterid-haltigen Produkten. Es wurde über eine Normalisierung oder Verbesserung der Samenqualität nach Absetzen von Finasterid berichtet.

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

Die Fähigkeit, Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen auszuüben, kann beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

In einer großen Studie, in der die Kombination von Doxazosin 4 oder 8 mg mit Finasterid 5 mg mit den Einzelsubstanzen und Placebo verglichen wurde (MTOPS-Studie; siehe Kapitel 5.1), entsprach das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie im Allgemeinen den Profilen der Einzelkomponenten. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Schwindel, posturale Hypotonie und Asthenie. Die Häufigkeit von Ejakulationsstörungen ohne Berücksichtigung der Arzneimittelbeziehung betrug: Doxazosin 5,3 %, Finasterid 8,3 %, Kombination 15,0 %, Placebo 3,9 %.

Die häufigsten Reaktionen im Zusammenhang mit separat verabreichtem Doxazosin sind posturaler Art (selten mit Ohnmacht verbunden) oder unspezifisch.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei der separaten Verabreichung von Finasterid beobachtet wurden, sind Impotenz und verminderte Libido. Diese Nebenwirkungen treten zu Beginn der Therapie auf und klingen bei der Mehrzahl der Patienten mit fortgesetzter Behandlung mit Finasterid ab.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Doxazosin oder Finasterid, die getrennt verabreicht wurden, mit der folgenden Häufigkeit beobachtet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

HÄUFIGKEIT	NEBENWIRKUNG
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Häufig	Atemwegsinfektion ^d , Harnwegsinfektion ^d
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Sehr selten	Leukopenie ^d , Thrombocytopenie ^d
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Allergische Reaktionen ^{d*} (inclusive Angioödem)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Gelegentlich	Gicht ^d , gesteigerter Appetit ^d , Anorexie ^d , Durst ^d
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig	Verminderte Libido ^f , Angstzustände ^{d*} , Schlaflosigkeit ^d , Nervosität ^d
Gelegentlich	Agitation ^d , Depression ^{d*} , Schlafstörungen ^d , Gedächtnisverlust ^d , emotionale Labilität ^d
Nicht bekannt	Fortgesetzte verminderte Libido nach dem Absetzen der Behandlung ^f , Suizidgedanken ^f
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Schwindel ^d , Kopfschmerzen ^d
Häufig	Schläfrigkeit ^d , lageabhängiger Schwindel ^d , Parästhesie ^d
Gelegentlich	Zerebrovaskuläre Zwischenfälle ^d , Hypästhesie ^d , Synkope ^d , Tremor ^d , Konzentrationsstörungen ^d
<i>Augenerkrankungen</i>	
Häufig	Akkomodationsstörungen ^d
Gelegentlich	Konjunktivitis ^d , abnormaler Tränenfluss ^d
Selten	Photophobie ^d
Sehr selten	Verschwommenes Sehen ^d
Nicht bekannt	Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (see section 4.4) ^d
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Häufig	Vertigo ^d
Gelegentlich	Tinnitus ^d
<i>Herzerkrankungen</i>	
Häufig	Palpitationen ^{d*} , Tachykardie ^d
Gelegentlich	Angina pectoris ^d , Myokardinfarkt ^d , Herzrhythmusstörungen ^d
Sehr selten	Bradykardie ^d
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Sehr häufig	Orthostatische Hypotonie ^d
Häufig	Hypotonie ^d ,
Gelegentlich	Hitzewallungen ^d , periphere Ischämie ^d , Blässe ^d
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Häufig	Bronchitis ^d , Husten ^d , Dyspnoe ^d , Rhinitis ^d , Schwellungen der Nasenschleimhaut ^d , Entzündungen im Bereich der oberen Luftwege ^d
Gelegentlich	Epistaxis ^d , Pharyngitis ^d ,
Sehr selten	Bronchospasmen ^d , Larynxödem ^d
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Bauchschmerzen ^d , Dyspepsie ^d , Mundtrockenheit ^d , Übelkeit, Diarrhoe ^d
Gelegentlich	Verstopfung ^d , Flatulenz ^d , Erbrechen ^d , Gastroenteritis ^d , Geschmacksstörungen ^d
Selten	Magen-Darm-Verschluss ^d
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Abnormale/erhöhte Leberfunktionswerte ^{d/f/}
Sehr selten	Cholestase ^d Hepatitis ^d , Gelbsucht ^d
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	
Häufig	Pruritus ^{d*} , verstärktes Schwitzen ^d
Gelegentlich	Hautausschlag ^{f,d} , Alopecie ^d , Purpura ^d
Sehr selten	Urtikaria ^{d*}
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	

Häufig	Rückenschmerzen ^d , Myalgie ^d
Gelegentlich	Arthralgie ^d , Muskelkrämpfe ^d , Muskelschwäche ^d , Muskelzucken ^d , Muskelsteife ^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Cystitis ^d , Harninkontinenz ^d
Gelegentlich	Dysurie ^d , häufiger Harndrang ^d , Hämaturie ^d , Polyurie ^d
Sehr selten	Vermehrte Diurese ^d , Miktionsstörungen ^d , Nykturie ^d
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Impotenz ^{f*}
Gelegentlich	Ejakulationsstörungen ^f , erektile Dysfunktion ^f , Berührungsempfindlichkeit der Brust ^f , Vergrößerung der Brust ^{f*}
Sehr selten	Priapismus ^d
Nicht bekannt	Sexuelle Funktionsstörungen (erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen) die auch nach Absetzen der Behandlung andauerten ^f , Hodenschmerzen ^f , Hämatospermie ^f , retrograde Ejakulation ^d , männliche Unfruchtbarkeit und/oder schlechte Samenqualität - es wurde über eine Normalisierung oder Verbesserung der Samenqualität nach Absetzen von Finasterid berichtet ^f , männlicher Brustkrebs ^f
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Schwächegefühl ^d
Häufig	Brustschmerzen ^d , grippeartige Symptome ^d , periphere Ödeme ^d , Müdigkeit ^d , Unwohlsein ^d
Gelegentlich	Schmerzen ^d , Gesichtsoedem ^d , Fieber ^d , Schüttelfrost ^d
Selten	Verminderte Körpertemperatur bei älteren Patienten ^d
Untersuchungen	
Häufig	Vermindertes Ejakulatvolumen ^f
Gelegentlich	Gewichtszunahme ^d
Selten	Anstieg von BUN und Kreatinin ^d ; Hypokaliämie ^d ; Erniedrigung von Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten ^d

^d – Bei der Monotherapie mit Doxazosin beobachtete unerwünschte Wirkung

^f – Bei der Monotherapie mit Finasterid beobachtete unerwünschte Wirkung

* – Unerwünschte Wirkungen, die bei einer Monokomponente häufiger auftreten, aber auch bei der anderen Monokomponente in geringerer Häufigkeit beobachtet wurden

Andere Langzeitdaten zu Finasterid

In einer placebokontrollierten Studie über 7 Jahre, an der 18.882 gesunde Männer teilnahmen, von denen bei 9.060 die Daten einer Prostata-Nadelbiopsie zur Analyse vorlagen, wurde bei 803 (18,4 %) Männern, die Finasterid erhielten, und 1.147 (24,4 %) Männern, die Placebo erhielten, Prostatakrebs festgestellt. Bei der Nadelbiopsie wurden in der Finasterid-Gruppe mehr hochgradige Tumore (Gleason-Score 7-10) entdeckt (280 (6,4 %) gegenüber 237 (5,1 %)). Zusätzliche Analysen deuten darauf hin, dass der in der Finasterid-Gruppe beobachtete Anstieg der Prävalenz von hochgradigem Prostatakrebs durch eine Verzerrung der Entdeckung aufgrund der Wirkung von Finasterid auf das Prostatavolumen erklärt werden kann. Der Zusammenhang zwischen der Langzeiteinnahme von Finasterid und Tumoren mit Gleason-Scores 7-10 ist nicht bekannt.

Ergebnisse von Laboruntersuchungen

Die PSA-Konzentration im Serum korreliert mit dem Alter des Patienten und dem Prostatavolumen, und das Prostatavolumen ist mit dem Alter des Patienten korreliert. Bei der Auswertung von PSA-Laborwerten sollte berücksichtigt werden, dass der PSA-Wert bei Patienten, die mit Finasterid behandelt werden, um etwa 50 % abnimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Doxa-Fin kann zu einer Hypotonie durch Doxazosin führen. Im Falle einer Hypotonie sollte der Patient sofort in Rückenlage mit dem Kopf nach unten gelagert werden. Andere unterstützende Maßnahmen sollten durchgeführt werden, wenn dies im Einzelfall für angemessen gehalten wird.

Sind diese Maßnahmen unzureichend, sollte ein Schock zunächst mit Volumenexpandern behandelt werden. Falls erforderlich, sollten dann Vasopressoren eingesetzt werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und bei Bedarf unterstützt werden.

Da Doxazosin stark proteingebunden ist, ist eine Dialyse nicht angezeigt.

Patienten haben Einzeldosen von Finasterid bis zu 400 mg und Mehrfachdosen von Finasterid bis zu 80 mg/Tag bis zu drei Monate lang ohne unerwünschte Wirkungen erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei benigner Prostatahyperplasie

ATC-Code: G04CA55 Doxazosin und Finasterid

Wirkmechanismus/pharmakodynamische Wirkungen

Doxazosin

Die Verabreichung von Doxazosin an Patienten mit symptomatischer BPH führt zu einer deutlichen Verbesserung der Urodynamik und der Symptome. Es wird angenommen, dass die Wirkung bei BPH auf einer selektiven Blockade der Alpha-Adrenozeptoren im muskulären Stroma und in der Kapsel der Prostata sowie im Blasen Hals beruht.

Die Verabreichung von Doxazosin senkt den Blutdruck aufgrund einer Verringerung des systemischen Gefäßwiderstands. Bei einmal täglicher Verabreichung bleiben die klinisch signifikanten Blutdrucksenkungen über den Tag und 24 Stunden nach der Verabreichung erhalten. Zu Beginn der Therapie kommt es zu einer allmählichen Senkung des Blutdrucks und die orthostatischen Wirkungen sind mit denen anderer Antihypertensiva vergleichbar.

Doxazosin hat nachweislich keine nachteiligen Stoffwechseleffekte und eignet sich für die Anwendung bei Patienten mit gleichzeitigem Diabetes mellitus, Insulinresistenz und Gicht. Doxazosin eignet sich für die Anwendung bei Patienten mit gleichzeitigem Asthma, linksventrikulärer Hypertrophie und bei älteren Patienten.

Die Behandlung mit Doxazosin führt nachweislich zu einer Regression der linksventrikulären Hypertrophie, einer Hemmung der Thrombozytenaggregation und einer gesteigerten Aktivität des Gewebeplasminogenaktivators. Darüber hinaus verbessert Doxazosin die Insulinempfindlichkeit bei Patienten mit diesbezüglicher Beeinträchtigung.

Doxazosin hat eine günstige Wirkung auf die Blutfette, mit einem signifikanten Anstieg des Verhältnisses zwischen Lipoprotein hoher Dichte (HDL) und Gesamtcholesterin und einer tendenziell günstigen Senkung der Gesamttriglyceride.

Finasterid

Finasterid ist ein kompetitiver Hemmer der humanen Typ II 5 α -Reduktase, eines intrazellulären Enzyms, das Testosteron in das potentere Androgen Dihydrotestosteron (DHT) umwandelt. Bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) hängt die Vergrößerung der Prostata von der Umwandlung von Testosteron in DHT in der Prostata ab. Finasterid ist sehr wirksam bei der Verringerung des

zirkulierenden und intraprostatischen DHT. Während die Plasmaspiegel von Finasterid schwanken, bleibt der DHT-Plasmaspiegel über 24 Stunden konstant. Dies zeigt, dass die Plasmakonzentrationen von Finasterid und DHT nicht direkt miteinander korrelieren. Finasterid hat keine Affinität für den Androgenrezeptor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Doxazosin

Doxazosin hat sich als wirksamer Blocker des Subtyps 1A des Alpha-1-Adrenozeptors erwiesen, der über 70 % der Subtypen in der Prostata ausmacht. Dies erklärt die Wirkung bei BPH-Patienten.

Doxazosin hat bei der Langzeitbehandlung von BPH eine anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt. Im Vergleich zu den Ausgangsdaten und dem Placebo-Effekt führte Doxazosin zu einer statistisch signifikanten Verbesserung sowohl der LUTS als auch des Flusses. Die Verbesserungen waren bei den obstruktiven Symptomen (schwacher Harnstrahl, Zögern beim Wasserlassen, unvollständige Blasenentleerung und Nachtröpfeln) tendenziell ausgeprägter als bei den irritativen Symptomen (Häufigkeit des Wasserlassens und Harndrang).

Doxazosin führt zu einer durchschnittlichen Verbesserung der Werte auf der Skala für Harnsymptome um etwa 2 Punkte im Vergleich zu Placebo, die über einen Zeitraum von 4 Jahren erhalten bleibt.

Doxazosin reduziert den Prozentsatz der Männer, bei denen sich die Werte auf der Skala für Harnsymptome um mindestens 4 Punkte erhöhen, gegenüber Placebo um 7 %.

Die Wirksamkeit war mit der anderer α 1-Blocker vergleichbar.

Finasterid

In klinischen Studien an Patienten mit mäßigen bis schweren BPH-Symptomen, einer bei der digital-rektalen Untersuchung vergrößerten Prostata und einem geringen Restharnvolumen reduzierte Finasterid die Häufigkeit akuter Harnverhaltung über vier Jahre von 7/100 auf 3/100 und die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs (TURP oder Prostatektomie) von 10/100 auf 5/100. Diese Verringerungen gingen mit einer Verbesserung des QUASI-AUA-Symptom-Scores um 2 Punkte (Bereich 0-34), einer anhaltenden Abnahme des Prostatavolumens um etwa 20 % und einer anhaltenden Zunahme der Harnflussrate einher. Die Senkung der DHT-Werte und die Verringerung der hyperplastischen Prostata zusammen mit den gesunkenen PSA-Werten blieben in den klinischen Studien bis zu vier Jahre nach der Therapie erhalten.

Die Testosteronwerte stiegen dabei um etwa 10 - 20% an und blieben damit im physiologischen Bereich.

Finasterid hatte in placebokontrollierten Studien keine Auswirkungen auf die Spiegel von Hydrocortison, Östradiol, Prolactin, schilddrüsenstimulierendem Hormon (TSH) und Thyroxin. Bei Patienten, die 12 Monate lang behandelt wurden, stiegen das luteinisierende Hormon (LH) und das follikelstimulierende Hormon (FSH) um etwa 15 % bzw. 9 %. Diese Werte blieben innerhalb des physiologischen Bereichs. Die durch Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) stimulierten LH- und FSH-Werte wurden nicht verändert, was bedeutet, dass die hypophysäre Kontrolle der Keimdrüsen nicht beeinträchtigt ist.

Spermienkonzentration, Spermienmobilität und -morphologie oder pH-Wert wurden bei gesunden Probanden nach 24 Wochen Finasterid-Gabe nicht klinisch relevant beeinflusst. Das Ejakulatvolumen verringerte sich im Median um 0,6 ml bei gleichzeitiger Abnahme der Gesamtzahl der Spermien pro Ejakulat. Diese Parameter blieben innerhalb des Normalbereichs und kehrten nach Beendigung der Behandlung zu den Ausgangswerten zurück.

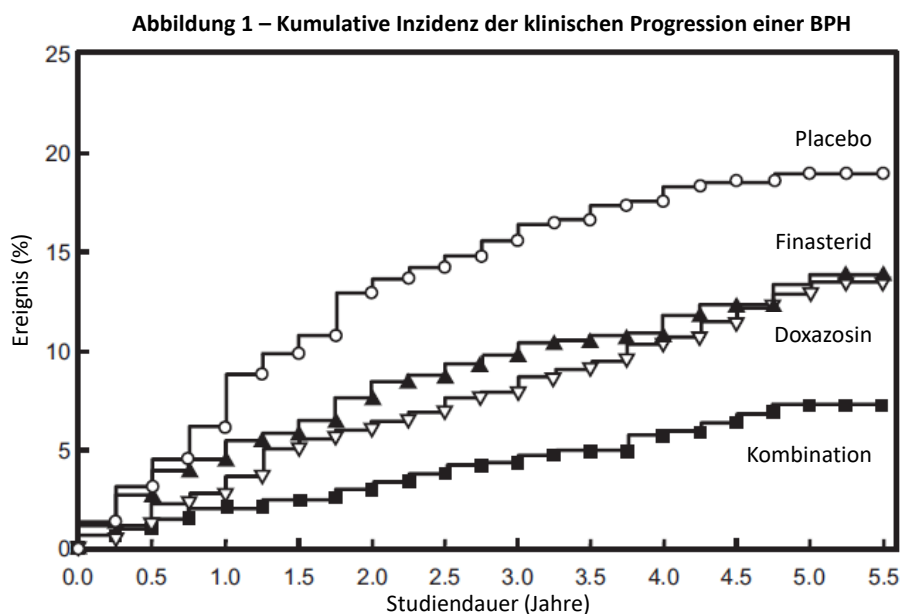
Kombination

Medizinische Therapie von Prostatasymptomen

Die MTOPS-Studie (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) war eine 4- bis 6-jährige Doppelblindstudie an 3.047 Männern mit symptomatischer BPH, die randomisiert Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag (n = 756), Finasterid 5 mg/Tag (n = 768), die Kombination von Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag und Finasterid 5 mg/Tag (n = 786) oder Placebo (n = 737) erhielten. Die Doxazosin-Dosis wurde wöchentlich je nach Verträglichkeit erhöht, beginnend mit 1 mg, über 2 mg, dann 4 mg bis hin zu 8 mg. Nur die Patienten, die eine Dosis von 4 mg oder 8 mg tolerierten, blieben in der Studie.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum klinischen Fortschreiten der BPH, definiert als ein bestätigter Anstieg des Symptomscores um mehr als 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, akuter

Harnverhalt, BPH-bedingte Niereninsuffizienz, wiederkehrende Harnwegsinfektionen oder Urosepsis oder Inkontinenz. Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Doxazosin, Finasterid oder der Kombinationstherapie zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer klinischen Progression der BPH um 34 ($p=0,002$), 39 ($p<0,001$) bzw. 67 % ($p<0,001$) (Abbildung 1). Die Mehrzahl der Ereignisse (274 von 351), die ein Fortschreiten der BPH darstellten, waren bestätigte Anstiege der Symptomwerte um mehr als 4 Punkte; das Risiko eines Fortschreitens der Symptomwerte war in den Doxazosin-, Finasterid- bzw. Kombinationsgruppen im Vergleich zu Placebo um 30 (95 % CI 6 bis 48 %), 46 (95 % CI 25 bis 60 %) bzw. 64 % (95 % CI 48 bis 75 %) verringert. Der akute Harnverhalt machte 41 der 351 Ereignisse einer BPH-Progression aus; das Risiko, einen akuten Harnverhalt zu entwickeln, war in den Doxazosin-, Finasterid- bzw. Kombinationsgruppen im Vergleich zu Placebo um 67 ($p=0,011$), 31 ($p=0,296$) bzw. 79 % ($p=0,001$) reduziert. Nur die Finasterid- und die Kombinationstherapiegruppe unterschieden sich signifikant von Placebo.



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioäquivalenz zwischen der Doxazosin/Finasterid-Fixkombination und der gleichzeitigen Einnahme von separaten Doxazosin- und Finasterid-Tabletten wurde nachgewiesen.

Doxazosin-Finasterid-Kombination

Daten aus einer Wechselwirkungsstudie im Steady-State mit 8 mg Doxazosin und 5 mg Finasterid bei gesunden Probanden zeigten keine signifikant veränderte AUC oder C_{max} eines der beiden Arzneimittel nach gleichzeitiger Verabreichung.

Doxazosin

Nach oraler Verabreichung beim Menschen (junge männliche Erwachsene oder ältere Menschen beiderlei Geschlechts) wird Doxazosin gut resorbiert und etwa 63 % der Dosis sind bioverfügbar. Die maximalen Plasmaspiegel werden nach etwa 2 Stunden erreicht.

Doxazosin ist im Plasma stark proteingebunden (etwa 98 %). Doxazosin wird hauptsächlich durch O-Demethylierung und Hydroxylierung metabolisiert. Doxazosin wird in hohem Maße in der Leber metabolisiert. 6'-Hydroxy-Doxazosin ist ein starker und selektiver Inhibitor für den alpha-adrenergen Rezeptor. Beim Menschen werden etwa 5 % der oralen Dosis in diese Substanz metabolisiert.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass der primäre Eliminationsweg über CYP 3A4 verläuft; CYP 2D6 und CYP 2C9 sind jedoch ebenfalls an der Elimination beteiligt, allerdings in geringerem Maße.

Doxazosin wird beim Menschen und bei den getesteten Tierarten extensiv metabolisiert, wobei die Faeces der vorherrschende Ausscheidungsweg sind (63-65%); weniger als 5% der Dosis werden als unverändertes Doxazosin ausgeschieden.

Die Plasmaelimination erfolgt biphasisch mit einer mittleren Plasma-Eliminationshalbwertszeit von 17 und 22 Stunden, so dass sich das Arzneimittel für eine einmal tägliche Verabreichung eignet.

Nach oraler Verabreichung von Doxazosin sind die Plasmakonzentrationen der Metaboliten gering. Der aktivste (6'-Hydroxy-)Metabolit ist beim Menschen zu einem Vierzigstel der Plasmakonzentration der Ausgangsverbindung vorhanden, was darauf schließen lässt, dass die blutdrucksenkende Wirkung hauptsächlich auf Doxazosin zurückzuführen ist.

Pharmakokinetische Studien bei älteren Menschen und Patienten mit Niereninsuffizienz haben keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu jüngeren Patienten mit normaler Nierenfunktion gezeigt. Es gibt nur begrenzte Daten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und über die Auswirkungen von Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Leberstoffwechsel beeinflussen (z. B. Cimetidin). In einer klinischen Studie an 12 Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung führte die Verabreichung einer Einzeldosis Doxazosin zu einem Anstieg der AUC um 43 % und zu einer Abnahme der scheinbaren oralen Clearance um 40 %. Wie bei allen Arzneimitteln, die vollständig über die Leber verstoffwechselt werden, sollte die Anwendung von Doxa-Fin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Finasterid

Nach oraler Gabe von ^{14}C -Finasterid wurden beim Menschen von der verabreichten Dosis 39 % in Form von Metaboliten im Harn (praktisch kein unveränderter Wirkstoff im Harn) und 57 % der Gesamtdosis mit den Faeces ausgeschieden.

Die orale Bioverfügbarkeit von Finasterid beträgt ungefähr 80 % im Vergleich zu einer intravenösen Referenzdosis und wird durch Nahrung nicht beeinflusst. Maximale Plasmakonzentrationen werden ungefähr zwei Stunden nach der Einnahme erreicht und die Absorption ist innerhalb von 6-8 Stunden abgeschlossen. Die Proteinbindung beträgt ungefähr 93 %. Die Plasmaclearance und das Verteilungsvolumen betragen ungefähr 165 ml/min bzw. 76 l.

Im Steady State betrug die maximale Plasmakonzentration von Finasterid nach einer Dosis von 1 mg/Tag durchschnittlich 9,2 ng/ml und wurde 1-2 Stunden nach der Verabreichung erreicht; die AUC (0-24 Stunden) betrug 53 ng x h/ml.

Finasterid wird hauptsächlich über das Cytochrom-P450-System metabolisiert, beeinflusst dieses jedoch nicht. Es wurden zwei Metaboliten identifiziert, die nur einen kleinen Bruchteil der 5- α -Reduktase-Aktivität von Finasterid besitzen.

Bei älteren Menschen ist die Eliminationsrate von Finasterid etwas verringert. Die Halbwertszeit verlängert sich von einer mittleren Halbwertszeit von etwa 6 Stunden bei Männern im Alter von 18 bis 60 Jahren auf 8 Stunden bei Männern über 70 Jahren. Dies ist klinisch nicht bedeutsam und rechtfertigt keine Dosisreduktion.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, deren Kreatinin-Clearance zwischen 9 und 55 ml/min lag, unterschied sich die Verteilung einer Einzeldosis ^{14}C -Finasterid nicht von der bei gesunden Freiwilligen. Auch die Proteinbindung unterschied sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht. Ein Teil der Metaboliten, der normalerweise renal ausgeschieden wird, wurde über die Faeces ausgeschieden. Es scheint daher, dass die fäkale Ausscheidung proportional zur Abnahme der Metabolitenausscheidung über den Urin zunimmt. Eine Dosisanpassung bei nicht dialysierten Patienten mit Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich.

Für Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor.

Es wurde festgestellt, dass Finasterid die Blut-Hirn-Schranke passiert. Im Sperma von behandelten Patienten wurden geringe Mengen Finasterid nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Doxazosin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien an trächtigen Kaninchen und Ratten mit täglichen Dosen, die zu Plasmakonzentrationen führten, die das 4- bzw. 10-fache der humantherapeutischen Exposition (C_{max} und AUC) betrugen, ergaben keine Hinweise auf eine Schädigung des Fetus. Eine Dosierung von 82 mg/kg/Tag (das 8-fache der humantherapeutischen Exposition) war mit einer verringerten fetalen Überlebensrate verbunden.

Studien an Ratten zeigten eine verringerte Fertilität bei männlichen Tieren, die mit Doxazosin in oralen Dosen von 20 (aber nicht 5 oder 10) mg/kg/Tag behandelt wurden, was etwa dem 4-fachen der AUC-Expositionen entspricht, die bei einer humantherapeutischen Dosis von 12 mg/Tag erreicht werden. Dieser Effekt war innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen des Arzneimittels reversibel. Es liegen keine Berichte über Auswirkungen von Doxazosin auf die männliche Fertilität beim Menschen vor.

Studien an laktierenden Ratten, denen eine einzelne orale Dosis von 1 mg/kg [2-¹⁴C]-Doxazosin verabreicht wurde, zeigen, dass sich Doxazosin in der Brustmilch von Ratten anreichert mit einer maximalen Konzentration, die etwa 20-mal höher ist als die maternale Plasmakonzentration. Nach oraler Verabreichung von markiertem Doxazosin an trächtige Ratten wurde Radioaktivität festgestellt, die die Plazenta passierte.

Finasterid

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxikologische Studien an männlichen Ratten zeigten ein reduziertes Gewicht der Prostata und der Samenbläschen, eine reduzierte Sekretion aus den akzessorischen Geschlechtsdrüsen und einen reduzierten Fertilitätsindex (verursacht durch die primäre pharmakologische Wirkung von Finasterid). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar. Wie bei anderen 5-Alpha-Reduktase-Hemmern wurde bei der Verabreichung von Finasterid während der Trächtigkeit eine Feminisierung männlicher Rattenföten beobachtet. Die intravenöse Verabreichung von Finasterid an trächtige Rhesusaffen in Dosen von bis zu 800 ng/Tag während der gesamten embryonalen und fötalen Entwicklungsperiode führte zu keinen Anomalien bei männlichen Föten. Diese Dosis ist etwa 60–120-mal höher als die geschätzte Menge im Samen eines Mannes, der 5 mg Finasterid eingenommen hat, und der eine Frau über den Samen ausgesetzt sein könnte. Als Bestätigung der Relevanz des Rhesusmodells für die Entwicklung des menschlichen Fötus führte die orale Verabreichung von 2 mg Finasterid/kg/Tag (die systemische Exposition (AUC) von Affen war geringfügig höher (3x) als die von Männern, die 5 mg Finasterid eingenommen hatten, oder ungefähr das 1-2 Millionenfache der geschätzten Menge an Finasterid im Sperma) an trächtige Affen zu äußeren Genitalanomalien bei männlichen Föten. Andere Anomalien wurden bei männlichen Föten nicht gefunden und bei weiblichen Föten wurden bei keiner Dosis Finasterid-bedingte Anomalien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Hypromellose

Natriumdodecylsulfat

Vorverkleisterte Stärke (Herkunft: Mais)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß, opake PVC/TE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungsgrößen: 10, 30 und 90 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Frauen sollten zerkleinerte oder zerbrochene Doxa-Fin Filmtabletten nicht handhaben, wenn sie schwanger sind oder schwanger sein könnten (siehe 4.3 "Gegenanzeigen", 4.6 "Schwangerschaft und Stillzeit", Exposition gegenüber Finasterid – Risiko für männlichen Fötus).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Tel. 06842 9609 0
info@mip-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7010423.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.05.2025

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig