

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOXAZOSINA ALMUS 2 mg compresse  
DOXAZOSINA ALMUS 4 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DOXAZOSINA ALMUS 2 mg compresse  
Una compressa contiene:  
doxazosina mesilato 2,43 mg pari a doxazosina base 2 mg

DOXAZOSINA ALMUS 4 mg compresse  
Una compressa contiene:  
doxazosina mesilato 4,85 mg (pari a doxazosina base 4 mg).

Eccipiente (i) con effetti noti: lattosio monoidrato.  
Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

DOXAZOSINA ALMUS è indicato nel trattamento:

- dell'ipertensione arteriosa essenziale;
- dei sintomi clinici associati all'iperplasia prostatica benigna (IPB).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico.

##### Ipertensione arteriosa

La dose abituale di DOXAZOSINA ALMUS è da 1 a 8 mg al giorno. La massima dose raccomandata è di 16 mg al giorno.

La dose iniziale è di 1 mg prima di coricarsi (1/2 compressa da 2 mg) e questa dose deve essere mantenuta da una a due settimane di trattamento. Dopo questo periodo il dosaggio può essere aumentato a 2 mg una volta al giorno e mantenuto per altre una-due settimane. Al bisogno, il dosaggio giornaliero può essere aumentato ancora gradualmente, sempre dopo lo stesso intervallo di tempo, a 4, 8 e 16 mg una volta al giorno, in base alla risposta del paziente.

### Iperplasia prostatica benigna

All'inizio del trattamento con DOXAZOSINA ALMUS, si raccomanda il seguente schema posologico:

- giorni da 1 a 8: 1 mg al giorno (1/2 compressa di DOXAZOSINA ALMUS da 2 mg);
- giorni da 9 a 14: 2 mg al giorno (1 compressa di DOXAZOSINA ALMUS da 2 mg).

In base ai parametri urodinamici e alla sintomatologia della IPB del paziente, questa dose può essere aumentata a 4 mg (1 compressa di DOXAZOSINA ALMUS da 4 mg) e, successivamente, alla massima dose raccomandata di 8 mg (2 compresse di DOXAZOSINA ALMUS da 4 mg).

L'intervallo di tempo raccomandato tra un incremento posologico e quello successivo va da 1 a 2 settimane.

La dose giornaliera abituale raccomandata è di 2-4 mg.

DOXAZOSINA ALMUS deve essere usato in mono-somministrazione giornaliera.

Se si interrompe la somministrazione di doxazosina per qualche giorno, la ripresa del trattamento andrà fatta a partire dal dosaggio iniziale di 1 mg.

### Pazienti anziani e pazienti con insufficienza renale

La farmacocinetica della doxazosina rimane invariata nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale. Inoltre, non ci sono evidenze che la doxazosina aggravi l'insufficienza renale preesistente. Pertanto, si raccomanda generalmente la dose abituale. Comunque, a causa della possibile comparsa di ipersensibilità in alcuni di questi pazienti, è necessario prestare particolare attenzione all'inizio del trattamento.

Doxazosina non è dializzabile poiché è altamente legata alle proteine plasmatiche.

### Pazienti con insufficienza epatica

Il dosaggio deve essere aumentato con particolare prudenza nei pazienti con insufficienza epatica. Non è disponibile alcuna esperienza clinica nei pazienti con insufficienza epatica severa (vedere la sezione 4.4).

### Popolazione pediatrica

L'uso di doxazosina è sconsigliato nei bambini di età inferiore a 12 anni a causa della mancanza di dati di efficacia.

### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte in mono-somministrazione giornaliera con una quantità sufficiente di acqua.

## **4.3 Controindicazioni**

Doxazosina è controindicata in:

(1) pazienti con ipersensibilità al principio attivo, ad altre chinazoline (es. prazosina, terazosina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

(2) pazienti con storia di ipotensione ortostatica

(3) pazienti con iperplasia prostatica benigna e concomitante congestione del tratto urinario superiore, infezione cronica delle vie urinarie o calcoli vescicali

(4) durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)<sup>1</sup>

(5) pazienti con ipotensione<sup>2</sup>

Doxazosina è controindicata in monoterapia nei pazienti con incontinenza urinaria da rigurgito o con anuria, con o senza insufficienza renale progressiva.

<sup>1</sup>Esclusivamente per l'indicazione di ipertensione

<sup>2</sup>Esclusivamente per l'indicazione di iperplasia prostatica benigna

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Inizio della terapia: In relazione alle proprietà alfa-bloccanti di doxazosina, nei pazienti può verificarsi ipotensione posturale manifestata con vertigini e debolezza, o, raramente, perdita di coscienza (sincope), in particolare all'inizio della terapia. Pertanto, è prudente pratica medica monitorare la pressione arteriosa all'inizio della terapia per minimizzare il rischio di effetti posturali. A tali pazienti deve essere raccomandato di evitare le situazioni che potrebbero provocare infortunio in caso di capogiri o debolezza durante la fase iniziale del trattamento con doxazosina.

Particolare attenzione è necessaria negli anziani, nei pazienti con insufficienza epatica o renale, nei pazienti che assumono una dieta rigorosa a basso contenuto di sale o in quelli in terapia con diuretici.

Uso in pazienti con patologie cardiache acute: Come con qualsiasi altro vasodilatatore anti-ipertensivo è prudente pratica medica usare cautela nel somministrare doxazosina a pazienti con le seguenti condizioni cardiache acute:

- edema polmonare conseguente a stenosi aortica o mitralica;
- insufficienza cardiaca ad alta gittata;
- insufficienza ventricolare destra conseguente a embolia polmonare o a effusione pericardica;
- insufficienza ventricolare sinistra con ridotta pressione di riempimento.

Nei pazienti con cardiopatia ischemica severa, un abbassamento troppo rapido o marcato della pressione arteriosa può portare a un peggioramento dell'angina.

Uso in pazienti con insufficienza epatica: Come con altri farmaci interamente metabolizzati dal fegato, doxazosina deve essere somministrata con particolare cautela ai pazienti con funzione epatica ridotta. Poiché non è disponibile alcuna esperienza clinica nei pazienti con insufficienza epatica severa, l'uso di doxazosina in questi pazienti non è raccomandato.

Uso con inibitori della PDE-5: E' necessario prestare particolare cautela quando doxazosina è somministrata in concomitanza con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (come sildenafil, tadalafil e vardenafil), poiché entrambi i farmaci hanno effetti vasodilatatori e ciò potrebbe causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Per ridurre il rischio di ipotensione ortostatica, si raccomanda di iniziare il trattamento con inibitori della fosfodiesterasi-5 solo se il paziente è emodinamicamente stabilizzato con alfa-bloccanti. Inoltre, si raccomanda di iniziare il trattamento con la dose più bassa possibile di inibitore della PDE-5, rispettando 6 ore di intervallo di tempo dall'assunzione di doxazosina. Non sono stati condotti studi con doxazosina in formulazioni a rilascio prolungato.

E' richiesta prudenza anche quando la doxazosina è somministrata in concomitanza con farmaci che influenzano il metabolismo epatico (ad es. cimetidina).

La doxazosina deve essere usata con prudenza nei pazienti con neuropatia diabetica autonoma.

Uso in pazienti sottoposti a chirurgia della cataratta: La 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, una variante della sindrome dell'iride a bandiera) è stata osservata durante interventi di chirurgia della cataratta in alcuni pazienti precedentemente trattati o in trattamento con tamsulosina. Si sono verificati casi isolati con altri antagonisti alfa-1 adrenergici e non può essere esclusa la possibilità di un effetto di classe. Poiché la comparsa di tale sindrome può aumentare le complicanze chirurgiche durante l'intervento di cataratta, il chirurgo oftalmico prima di procedere con l'intervento dovrebbe essere al corrente del trattamento in corso o precedente con antagonisti alfa-1 adrenergici.

Priapismo: Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati erezioni prolungate e priapismo con alfa-1 bloccanti, compresa la doxazosina. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, potrebbe determinare un danno ai tessuti del pene e la perdita permanente della potenza pertanto, il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico.

Questo medicinale contiene lattosio, pertanto, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di doxazosina è sconsigliato nei bambini di età inferiore a 12 anni a causa della mancanza di dati di sicurezza e di efficacia.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La doxazosina potenzia l'azione ipotensiva di altri alfa-bloccanti e di altri antipertensivi. L'effetto ipotensivo può essere più intenso se doxazosina è usato in concomitanza con farmaci vasodilatatori e nitrati.

I simpaticomimetici riducono l'effetto ipotensivo di doxazosina; doxazosina inibisce l'azione di dopamina, efedrina, adrenalina, metaraminolo e fenilefrina sulla pressione arteriosa e sui vasi sanguigni.

La somministrazione concomitante di doxazosina con un inibitore PDE-5 può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). Non sono stati condotti studi con doxazosina in formulazioni a rilascio prolungato.

La maggior parte (98%) della doxazosina plasmatica è legata alle proteine. Dati *in vitro* su plasma umano indicano che doxazosina non ha alcun effetto sul legame proteico di digossina, warfarin, fenitoina o indometacina.

L'esperienza clinica ha dimostrato che la somministrazione di doxazosina nelle formulazioni standard non comporta interazioni con diuretici tiazidici, furosemide, betabloccanti, FANS, antibiotici, ipoglicemizzanti orali, agenti uricosurici e anticoagulanti. Tuttavia, non sono disponibili dati provenienti da studi di interazione farmacologica.

In uno studio clinico *open-label*, randomizzato, controllato con placebo condotto su 22 volontari maschi sani, la somministrazione di una dose singola di 1 mg/die di doxazosina il 1° giorno di un regime terapeutico della durata di quattro giorni con cimetidina per via orale (400 mg due volte al giorno) ha determinato un aumento del 10% dell'AUC media di doxazosina e nessuna alterazione statisticamente significativa della C<sub>max</sub> media e dell'emivita media di doxazosina. L'aumento del 10% della AUC media per doxazosina con cimetidina rimane nell'ambito della variazione inter-soggetto (27%) della AUC media di doxazosina con placebo.

La doxazosina può influire sull'attività della renina plasmatica e sulla secrezione di acido vanilmandelico attraverso le urine. Di ciò si deve tenere conto quando si interpretano i risultati di laboratorio.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Per l'indicazione di ipertensione: poiché non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza, la sicurezza di doxazosina durante la gravidanza non è stata stabilita. Di conseguenza, durante la gravidanza, doxazosina deve essere usata solo se i potenziali benefici superino i rischi. Sebbene non siano stati osservati effetti teratogeni in esperimenti su animali, una ridotta sopravvivenza fetale è stata osservata negli animali a dosi estremamente elevate (vedere paragrafo 5.3. Dati preclinici di sicurezza).

### Allattamento

Doxazosina è controindicata durante l'allattamento in quanto il farmaco si accumula nel latte prodotto da ratti femmina e non vi è alcuna informazione circa l'escrezione del farmaco nel latte di donne in allattamento. In alternativa, le madri devono interrompere l'allattamento quando il trattamento con doxazosina è necessario (vedere la sezione 5.3. Dati preclinici di sicurezza). Per l'indicazione iperplasia prostatica benigna: questa sezione non è applicabile.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La capacità di impegnarsi in attività come l'uso di macchinari o di guidare può essere compromessa, soprattutto all'inizio della terapia.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono imputabili principalmente alle proprietà farmacologiche del medicinale. Tali effetti sono per la maggior parte transitori e sono stati tollerati durante il trattamento prolungato.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con Doxazosina con le seguenti frequenze: comune ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1,000$  a  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  a  $<1/1,000$ ), molto raro ( $<1/10,000$ ), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).



Agenzia Italiana del Farmaco



## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

### **4.9 Sovradosaggio**

Se il sovradosaggio dovesse provocare ipotensione, il paziente deve essere immediatamente posto in posizione supina, con la testa piegata lateralmente.

Nei singoli casi possono essere adottate altre misure di supporto, se ritenute appropriate.

Se questa misura è inadeguata, lo shock deve prima essere trattato con espansori di volume.

Se necessario, deve essere utilizzato un agente vasopressore.

La funzione renale deve essere monitorata e sostenuta, se necessario.

Poiché la doxazosina è altamente legata alle proteine plasmatiche, la dialisi non è indicata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica:

antipertensivi, bloccanti dei recettori alfa-adrenergici, codice ATC: C02CA04

urologici, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici, codice ATC: G04CA

La somministrazione di doxazosina produce una significativa riduzione della pressione arteriosa conseguente alla diminuzione delle resistenze vascolari periferiche. La mono-somministrazione giornaliera risulta in una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa, che persiste per 24 ore. Dopo la somministrazione, la pressione arteriosa si abbassa gradualmente; all'inizio del trattamento possono verificarsi effetti ortostatici. La massima riduzione della pressione arteriosa si ottiene da 2 a 6 ore circa dopo la somministrazione. Durante il trattamento con doxazosina nei pazienti ipertesi, la pressione arteriosa sarà uguale in posizione supina ed eretta. Durante il trattamento con doxazosina è stata riferita la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Contrariamente a quanto si verifica con i bloccanti non selettivi dei recettori alfa-adrenergici, non è stato osservato alcun fenomeno di tolleranza durante il trattamento a lungo termine con doxazosina. Solo raramente, durante il trattamento prolungato sono stati osservati aumenti dell'attività della renina plasmatica e tachicardia.

Gli studi clinici hanno dimostrato che doxazosina causa una piccola riduzione delle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi, colesterolo totale e frazione LDL. È stato inoltre riportato un lieve aumento del rapporto HDL/colesterolo totale (dal 4 al 13% circa del valore iniziale). La rilevanza clinica di questi risultati resta da stabilire. La doxazosina aumenta la sensibilità all'insulina nei pazienti con metabolismo glucidico alterato.

La somministrazione di doxazosina a pazienti con IPB sintomatica risulta in un miglioramento dei disturbi urodinamici. Gli studi hanno dimostrato che questo effetto è imputabile al blocco selettivo dei recettori alfa-adrenergici situati nella muscolatura liscia del collo della vescica, della vescica, della capsula prostatica e dell'uretra.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, doxazosina è ben assorbita. I picchi plasmatici sono raggiunti dopo 2 ore e la biodisponibilità assoluta è del 63% circa. Il legame della doxazosina con le proteine plasmatiche è elevato (98 % circa). L'eliminazione dal plasma avviene in due fasi. L'emivita terminale è di 16 - 30 ore, il che rende il farmaco adatto alla mono-somministrazione giornaliera. La doxazosina è metabolizzata prevalentemente a livello epatico ed è escreta principalmente con le feci (63 - 65%); meno del 5% della dose è escreto come doxazosina immodificata. La 6-idrossi-doxazosina è un bloccante potente e selettivo dei recettori alfa-adrenergici e nell'uomo il 5% di una dose orale viene convertito in questo metabolita, che pertanto contribuisce in minima misura all'effetto ipotensivo di doxazosina.

Gli studi di farmacocinetica condotti negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale non hanno mostrato differenze farmacocinetiche significative rispetto ai pazienti con funzione renale nella norma. Sono disponibili solo dati limitati sull'uso della doxazosina nei pazienti con insufficienza epatica e sugli effetti dei farmaci che notoriamente influenzano il metabolismo epatico (ad es. cimetidina). In uno studio clinico su 12 pazienti con insufficienza epatica lieve, la somministrazione di una dose singola di doxazosina per via orale ha determinato un aumento dell'area sottesa alla curva concentrazione-tempo (AUC) del 43% ed una riduzione della clearance del 40%.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno evidenziato alcun rischio specifico per gli esseri umani in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, tossicità riproduttiva.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco di eccipienti

Cellulosa microcristallina, **lattosio monoidrato**, amido glicolato sodico, magnesio stearato, sodio laurilsolfato.

## **6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

## **6.3 Periodo di validità**

36 mesi.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister termosaldato bianco opaco PVC/PVDC/Al in astuccio in cartone litografato.

Astuccio contenente 30 compresse divisibili da 2 mg in blister.

Astuccio contenente 20 compresse divisibili da 4 mg in blister.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Almus S.r.l. - Via Cesarea, 11/10 - 16121 Genova

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC 037650013 - DOXAZOSINA ALMUS 2 mg compresse, 30 compresse divisibili

AIC 037650025 - DOXAZOSINA ALMUS 4 mg compresse, 20 compresse divisibili

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 09 agosto 2007

Data del rinnovo più recente: 22 gennaio 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**