

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Doxazosina Ranbaxy 2 mg compresse
Doxazosina Ranbaxy 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Doxazosina Ranbaxy 2 mg compresse

Una compressa divisibile contiene:

doxazosina mesilato 2,43 mg equivalenti a 2 mg di doxazosina.

Doxazosina Ranbaxy 4 mg compresse

Una compressa divisibile contiene:

doxazosina mesilato 4,85 mg equivalenti a 4 mg di doxazosina.

Eccipienti con effetto noto: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione arteriosa essenziale.
- Doxazosina Ranbaxy è indicato nel trattamento dei sintomi associati all'Iperplasia Prostatica Benigna (IPB).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ipertensione arteriosa

La dose abituale di Doxazosina Ranbaxy va da 1 a 8 mg al giorno. La massima dose raccomandata è 16 mg al giorno.

La dose iniziale è 1 mg (1/2 compressa da 2 mg) per ridurre al minimo i rischi potenziali di ipotensione posturale e/o sincope. Questa dose deve essere mantenuta da una a due settimane di trattamento. Il dosaggio può essere aumentato a 2 mg una volta al giorno e mantenuto per altre una-due settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.4). Se necessario, 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.

La dose abituale è 2-4 mg al giorno.

Doxazosina Ranbaxy, in caso di necessità, può essere somministrata con altri farmaci antiipertensivi, specialmente con diuretici (ad esempio tiazide), beta-bloccanti, calcio antagonisti ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), secondo il giudizio del medico.

Iperplasia prostatica benigna

All'inizio del trattamento con Doxazosina Ranbaxy, si raccomanda il seguente schema posologico:

- giorni da 1 a 8: 1 mg al giorno (1/2 compressa di Doxazosina Ranbaxy da 2 mg)
- giorni da 9 a 14: 2 mg al giorno (1 compressa di Doxazosina Ranbaxy 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 Ranbaxy da 4 mg) e, successivamente, alla massima dose raccomandata di 8 mg (2 compresse di Doxazosina Ranbaxy 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 Ranbaxy deve essere usato in monosomministrazione 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.

Popolazione pediatrica

L'uso di Doxazosina Ranbaxy non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati clinici.

Non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti la sicurezza e l'efficacia di Doxazosina Ranbaxy.

Pazienti con insufficienza renale

Non vi sono cambiamenti nella farmacocinetica di Doxazosina Ranbaxy nei pazienti con insufficienza renale. Non ci sono evidenze che la doxazosina aggravi l'insufficienza renale preesistente, la posologia rimane invariata in questo tipo di pazienti.

Pazienti con insufficienza epatica

Vedere paragrafo 4.4.

Pazienti anziani

Non vi sono cambiamenti nella farmacocinetica di Doxazosina Ranbaxy nei pazienti anziani. La dose abituale è quella degli adulti.

Modo di somministrazione

Doxazosina Ranbaxy deve essere somministrata una volta al giorno al mattino o alla sera con una sufficiente quantità di acqua.

4.3 Controindicazioni

Doxazosina Ranbaxy è controindicata nei:

1. Pazienti con una nota ipersensibilità alle chinazoline (ad esempio prazosina, terazosina, doxazosina) o ad uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1.
2. Pazienti con precedenti di ipotensione ortostatica.
3. Pazienti con iperplasia prostatica benigna e concomitante ostruzione delle vie urinarie superiori, con infezioni croniche delle vie urinarie o con calcoli alla vescica.
4. Durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6) (solo nell'indicazione per l'ipertensione).
5. Pazienti con ipotensione (solo nell'indicazione per l'iperplasia prostatica benigna).

Doxazosina Ranbaxy è controindicata come monoterapia nei pazienti con incontinenza, anuria o insufficienza renale progressiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Inizio della terapia: in relazione alle proprietà alfa-bloccanti di Doxazosina Ranbaxy, i pazienti possono presentare ipotensione posturale evidenziata da capogiri e debolezza o raramente, da perdita della coscienza (sincope), in particolare all'inizio della terapia. Pertanto, è buona pratica medica monitorare la pressione sanguigna all'inizio della terapia per minimizzare i potenziali effetti posturali. Il paziente deve essere avvertito di evitare situazioni in cui possano derivargli infortuni in caso di capogiri o debolezza durante l'inizio della terapia con Doxazosina Ranbaxy.

Uso in pazienti con condizioni cardiache acute: come per ogni altro medicinale antiipertensivo vasodilatatore, è buona pratica medica prestare particolare attenzione quando si somministra Doxazosina Ranbaxy a pazienti con le seguenti condizioni cardiache:

- edema polmonare conseguente a stenosi aortica o mitralica
- insufficienza cardiaca con elevato volume cardiaco al minuto
- insufficienza ventricolare destra conseguente a embolia polmonare o a effusione pericardica
- insufficienza ventricolare sinistra con ridotta pressione di riempimento.

Uso in pazienti con insufficienza epatica: come con ogni medicinale completamente metabolizzato dal fegato, Doxazosina Ranbaxy deve essere somministrata con particolare cautela in pazienti con evidenza di ridotta funzionalità epatica. Poiché non vi è esperienza clinica nei pazienti con gravi disturbi epatici, l'uso di Doxazosina Ranbaxy in questi pazienti non è raccomandato.

Uso con gli inibitori della PDE-5: la somministrazione concomitante di Doxazosina Ranbaxy e gli inibitori della 5-fosfodiesterasi (ad esempio sildenafil, tadalafil e vardenafil) deve essere effettuata con cautela poiché entrambi i farmaci hanno effetti vasodilatatori e possono portare ad ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Al fine di ridurre il rischio di ipotensione ortostatica, si raccomanda di iniziare il trattamento con gli inibitori della 5-fosfodiesterasi solo se il paziente è emodinamicamente stabilizzato con la terapia con alfa-bloccanti. Inoltre, si raccomanda di iniziare il trattamento con gli inibitori della 5-fosfodiesterasi con la dose più bassa possibile e di rispettare un intervallo di 6 ore dalla somministrazione di Doxazosina Ranbaxy. Non sono stati condotti studi con le formulazioni di Doxazosina Ranbaxy a rilascio prolungato.

Uso in pazienti da sottoporre a chirurgia della cataratta: la sindrome intraoperativa dell'iride a bandiera (IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome), una variante della sindrome della piccola pupilla, è stata osservata durante la chirurgia della cataratta, in alcuni pazienti in trattamento o precedentemente trattati con tamsulosin. Si sono verificati casi isolati con altri antagonisti alfa-1 adrenergici e non può essere esclusa la possibilità di un effetto di classe. Poiché l'IFIS può portare ad un aumento delle complicanze chirurgiche durante l'intervento alla cataratta, il chirurgo prima di procedere con l'intervento, deve essere avvertito del trattamento in corso o precedente con antagonisti alfa-1 adrenergici.

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

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di Doxazosina Ranbaxy e gli inibitori della 5-fosfodiesterasi può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Non sono stati condotti studi con le formulazioni di Doxazosina Ranbaxy a rilascio prolungato.

La maggior parte (98%) della doxazosina è legata alle proteine plasmatiche. Dati *in vitro* sul plasma umano, indicano che la doxazosina non ha effetti sul legame proteico con digossina, warfarin, fenitoina o indometacina.

Studi *in vitro* indicano che la doxazosina è un substrato del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Deve essere prestata attenzione quando si somministrano contemporaneamente doxazosina con un forte inibitore del CYP 3A4, come claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazolo (vedere paragrafo 5.2).

L'esperienza clinica ha dimostrato che la somministrazione di doxazosina nelle formulazioni standard non comporta interazioni con i diuretici tiazidici, furosemide, beta-bloccanti, farmaci antinfiammatori non steroidei, antibiotici, ipoglicemizzanti orali, agenti uricosurici e anticoagulanti. Tuttavia, non sono disponibili dati da studi formali di interazione farmaco-farmaco.

Doxazosina Ranbaxy potenzia l'attività antipertensiva di altri antagonisti alfa-1 adrenergici e di altri antipertensivi.

In uno studio in aperto, randomizzato, controllato verso placebo in 22 volontari sani maschi, la somministrazione di una singola dose di 1 mg di doxazosina al giorno 1 in uno schema posologico della durata di 4 giorni con cimetidina orale (400 mg due volte al giorno), ha portato ad un aumento del 10% dell'AUC media della doxazosina e a cambiamenti non statisticamente significativi della Cmax media e dell'emivita della doxazosina. L'aumento del 10% dell'AUC media della doxazosina con la cimetidina si trova entro la variabilità tra soggetti (27%) dell'AUC media della doxazosina rispetto al placebo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Indicazione nell'ipertensione:

Gravidanza

Poiché non si dispone di studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza, la sicurezza di Doxazosina Ranbaxy durante la gravidanza non è stata stabilita. Di conseguenza, durante la gravidanza, Doxazosina Ranbaxy deve essere usata solo se il potenziale beneficio supera il rischio. Benché non siano stati osservati effetti teratogeni nei test sugli animali, a dosi estremamente alte è stata osservata una ridotta sopravvivenza fetale negli animali (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

In alternativa le madri devono sospendere l'allattamento al seno se il trattamento con Doxazosina Ranbaxy è necessario (vedere paragrafo 5.3).

Doxazosina Ranbaxy è controindicata durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3) poiché il medicinale si accumula nel latte di ratti che allattano e non vi sono informazioni circa l'escrezione del medicinale nel latte di donne che allattano.

Indicazione nell'iperplasia prostatica benigna

Paragrafo non applicabile.

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

La capacità di intraprendere attività come l'uso di macchinari o la guida di autoveicoli può essere compromessa, specialmente all'inizio della terapia.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con Doxazosina Ranbaxy con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica	Categoria frequenza	dEffetti indesiderati
---	----------------------------	------------------------------

Agenzia Italiana del Farmaco

Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni del tratto respiratorio e infezioni del tratto urinario
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema Immunitario	Non comune	Reazione allergica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Gotta, aumento dell'appetito, anoressia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Agitazione, depressione, ansia, insonnia, nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, capogiri, cefalea
	Non Comune	Accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore
	Molto raro	Capogiri di tipo posturale, parestesia
Patologie dell'occhio	Molto raro	Offuscamento della vista
	Non nota	Sindrome dell'iride a bandiera (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni, tachicardia
	Non comune	Angina pectoris, infarto del miocardio
	Molto raro	Bradocardia, aritmia cardiaca
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione, ipotensione posturale
	Molto raro	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Bronchite, tosse, dispnea, rinite
	Non comune	Epistassi
	Molto raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, dispepsia, secchezza della bocca, nausea

	Non comune	Stipsi, flatulenza, vomito, gastroenterite, diarrea
Patologie epatobiliari	Non comune	Risultati anormali dei test di funzionalità epatica
	Molto raro	Colestasi, epatite, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non comune	Eruzione cutanea
	Molto raro	Orticaria, alopecia, porpora
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mal di schiena, mialgia
	Non comune	Artralgia
	Raro	Crampi muscolari, debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Cistite, incontinenza urinaria
	Non comune	Disuria, frequenza della minzione, ematuria
	Raro	Poliuria
	Molto raro	Aumento della diuresi, disturbi della minzione, nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Impotenza
	Molto raro	Ginecomastia, priapismo
	Non nota	Eiaculazione retrograda
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia, dolore al torace, sintomi simil-influenzali, edema periferico
	Non comune	Dolore, edema facciale
	Molto raro	Affaticamento, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Incremento ponderale

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 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 in posizione declive.

Altre misure di supporto devono essere attuate se ritenute appropriate in singoli casi.

Se questa misura dovesse risultare inadeguata, lo stato di shock deve essere trattato con espansori del volume e, se necessario, si possono successivamente usare vasopressori. La funzionalità renale deve essere monitorata e si devono applicare misure generali di supporto, secondo necessità.

Poiché Doxazosina Ranbaxy è molto legata alle proteine, la dialisi non è indicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC:

C02CA04 (antipertensivi, bloccanti dei recettori alfa-adrenergici),

G04CA (urologici, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici)

Doxazosina Ranbaxy esercita un blocco competitivo e selettivo dei recettori adrenergici post-sinaptici di tipo alfa-1 che si traduce, dal punto di vista emodinamico, in una riduzione delle resistenze vascolari periferiche.

La somministrazione di doxazosina in pazienti ipertesi, riducendo le resistenze periferiche totali, determina un abbassamento clinicamente significativo della pressione arteriosa. Si ritiene che questo effetto derivi dal blocco selettivo dei recettori alfa-1 adrenergici situati nel letto vascolare.

L'azione ipotensiva del farmaco in dose unica si manifesta in modo clinicamente apprezzabile nell'intero arco delle 24 ore, con un massimo tra le 2 e le 6 ore dall'assunzione del farmaco.

Durante il trattamento con doxazosina sono state riscontrate riduzioni pressorie simili sia in clinostatismo che ortostatismo.

La riduzione della pressione successiva all'assunzione del farmaco è graduale e gli eventuali effetti ortostatici osservati nei primi giorni di terapia sono sovrapponibili a quelli dei trattamenti antiipertensivi di più largo impiego.

A differenza dei farmaci alfa-bloccanti adrenergici non selettivi, la terapia a lungo termine con doxazosina non ha mostrato di indurre tolleranza al farmaco.

Nel corso di trattamenti a lungo termine sono stati osservati solo occasionali e non significativi aumenti della renina plasmatica ed episodi di tachicardia. La doxazosina induce positivi effetti sui lipidi sierici, consistenti in un aumento significativo del rapporto colesterolo HDL/colesterolo totale e determina inoltre una favorevole riduzione dei trigliceridi e del colesterolo totale. Pertanto costituisce un vantaggio rispetto ai diuretici e ai beta-bloccanti che influenzano negativamente tali parametri.

E' noto che l'ipertensione e l'aumento dei lipidi plasmatici si associano entrambi a patologia coronarica. Pertanto, l'effetto favorevole che il trattamento con doxazosina esercita oltre che sulla

pressione arteriosa anche sui lipidi dovrebbe essere correlato ad una corrispondente riduzione del rischio di coronaropatia.

Il trattamento con doxazosina determina la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e inoltre potenzia la capacità dell'attivatore del plasminogeno tissutale. La doxazosina aumenta la sensibilità all'insulina in pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico.

In uno studio clinico controllato in pazienti ipertesi, la terapia con doxazosina è stata associata ad un miglioramento della disfunzione erettile. Inoltre, nei pazienti in trattamento con doxazosina è stato segnalato un minor numero di casi di disfunzione erettile rispetto ai pazienti trattati con altri antipertensivi.

La doxazosina non ha dimostrato di possedere effetti metabolici negativi per cui può essere somministrato in pazienti asmatici, diabetici, gottosi, in quelli con disfunzione ventricolare sinistra e negli anziani.

Uno studio *in vitro* ha dimostrato le proprietà antiossidanti degli idrossimetaboliti 6' e 7' della doxazosina in corrispondenza di concentrazioni pari a 5 micromolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A dosi terapeutiche, la doxazosina viene ben assorbita dopo somministrazione orale con picco plasmatico compreso tra le 2 e le 4 ore.

Biotrasformazione/eliminazione

L'eliminazione plasmatica è bifasica con un'emivita terminale di circa 22 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera. La doxazosina viene ampiamente metabolizzata e meno del 5% viene escreto nelle feci come farmaco immodificato.

Studi effettuati in pazienti anziani e con insufficienza renale non hanno evidenziato variazioni dei principali parametri di farmacocinetica rispetto ai pazienti più giovani con una normale funzionalità renale. Esistono soltanto dati limitati sui pazienti con insufficienza epatica e sugli effetti dei farmaci che notoriamente influenzano il metabolismo epatico (p.es. cimetidina).

In uno studio clinico condotto su 12 pazienti con insufficienza epatica moderata, la somministrazione di una singola dose di doxazosina ha causato un aumento della AUC del 43% ed una diminuzione della clearance pari al 40%.

Come con tutti i farmaci interamente metabolizzati dal fegato, in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica la doxazosina deve essere somministrata con cautela (vedere paragrafo 4.4). Il 98% circa della doxazosina è legata alle proteine plasmatiche.

La doxazosina viene metabolizzata principalmente per O-demetilazione e ossidrilazione. La doxazosina è ampiamente metabolizzata nel fegato. Studi *in vitro* indicano che la via di eliminazione primaria è il CYP 3A4; tuttavia, anche le vie metaboliche del CYP 2D6 e CYP 2C9 sono coinvolte nell'eliminazione, sebbene in misura minore.

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 e tollerabilità gastrointestinale. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 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

Nessuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Scatola contenente 30 compresse divisibili da 2 mg in blister.

Scatola contenente 20 compresse divisibili da 4 mg in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 MILANO

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Doxazosina Ranbaxy 2 mg compresse – 30 compresse divisibili AIC 037245053

Doxazosina Ranbaxy 4 mg compresse – 20 compresse divisibili AIC 037245065

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Settembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: