

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DEL MEDICINALE

Doxazosina Aurobindo Pharma Italia 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 4,85 mg di doxazosina mesilato, equivalenti a 4 mg di doxazosina

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa, 4 mg: compresse non rivestite, bianche, oblunghe (dimensioni 12 x 6mm), con linea di frattura da un lato e la scritta "D4" sull'altro lato

La compressa può essere divisa in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione essenziale. La doxazosina è indicata nel trattamento dei sintomi clinici dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Iperensione:

La posologia abituale della doxazosina è compresa fra 1 e 8 mg al giorno. La dose massima raccomandata è di 16 mg/die. La dose iniziale è di 1 mg prima di andare a letto e questa dose deve essere somministrata per 1 – 2 settimane. Successivamente, la dose può essere aumentata fino a 2 mg una volta al giorno, per un ulteriore periodo di 1 – 2 settimane. Se necessario, la posologia giornaliera può essere ulteriormente aumentata in modo graduale, a intervalli regolari, fino 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 Aurobindo Pharma Italia, si raccomanda di seguire il seguente schema posologico:

- dal giorno 1 al giorno 8: 1 x 1 compressa di Doxazosina Aurobindo Pharma Italia da 1 mg (1 mg di doxazosina) al giorno
- dal giorno 9 al giorno 14: 1 x 1 compressa di Doxazosina Aurobindo Pharma Italia da 2 mg (2 mg di doxazosina) al giorno

Questa dose può essere aumentata fino a 4 mg e, successivamente, ulteriormente aumentata fino alla dose massima raccomandata di 8 mg, a seconda dei parametri urodinamici e dei sintomi dell'IPB del paziente. L'intervallo di tempo raccomandato tra le modificazioni della dose è di 1 – 2 settimane.

La posologia giornaliera abituale raccomandata è di 2-4 mg al giorno. Doxazosina Aurobindo Pharma Italia viene somministrata una volta al giorno. Se il trattamento con la doxazosina viene interrotto per diversi

giorni, deve essere ristabilita la dose corretta.

Una dose di 1 mg si ottiene dividendo una compressa da 2 mg in due metà.

Uso nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale:

La farmacocinetica della doxazosina non si modifica nei pazienti con insufficienza renale. Inoltre, non ci sono evidenze che la doxazosina possa aggravare una insufficienza renale pre-esistente. Pertanto, in generale, si raccomanda di utilizzare la posologia abituale. A causa della possibile ipersensibilità in alcuni di questi pazienti, può essere necessario porre particolare cautela all'inizio del trattamento. La doxazosina non è dializzabile per il suo elevato legame alle proteine plasmatiche.

Uso nei pazienti con insufficienza epatica:

Nei pazienti con insufficienza epatica, la posologia deve essere aumentata con particolare cautela. Non ci sono dati clinici nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedi sezione 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Popolazione pediatrica:

L'uso della doxazosina non è raccomandato nei bambini con età inferiore ai 12 anni per la mancanza di dati sull'efficacia.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere somministrate una volta al giorno con una sufficiente quantità di acqua. La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico.

4.3 Controindicazioni

Doxazosina Aurobindo Pharma Italia è controindicata in:

- 1) pazienti con nota ipersensibilità alla sostanza attiva, agli altri chinazolinici (per es. prazosina e terazosina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 2) pazienti con ipotensione ortostatica in anamnesi.
- 3) pazienti con iperplasia prostatica benigna (IPB) e concomitante congestione del tratto urinario superiore, infezione cronica delle vie urinarie o calcoli vescicali
- 4) durante l'allattamento (Vedere sezione 4.6)¹.
- 5) pazienti con ipotensione ²

La doxazosina è controindicata come monoterapia in pazienti con incontinenza da sovrariempimento, anuria o progressiva insufficienza renale.

¹ Solo per l'indicazione ipertensione

² Solo per l'indicazione iperplasia prostatica benigna

4.4 Avvertenze speciali ed precauzioni d'impiego

Inizio della terapia: In relazione alla proprietà alfa-bloccante della doxazosina, i pazienti possono verificare ipotensione posturale evidenziata da vertigini e debolezza, o, raramente, perdita di coscienza (sincope), in particolare con l'inizio della terapia. Pertanto, è pratica medica prudente monitorare la pressione arteriosa all'inizio della terapia per ridurre al minimo il rischio di effetti posturali. Il paziente deve essere avvertito di evitare situazioni in cui possibili infortuni potrebbero verificarsi a causa dei capogiri o debolezza che si verificano durante l'inizio della terapia con la doxazosina.

Uso in pazienti con patologie cardiache acute: Come con qualsiasi altro vasodilatatore anti-ipertensivo è prudente pratica medica consigliare cautela nella somministrazione di doxazosina ai pazienti affetti da una delle seguenti condizioni cardiache acute:

- edema polmonare dovuto a stenosi aortica o mitralica
- scompenso cardiaco ad alta gittata
- insufficienza cardiaca del ventricolo destro dovuta ad embolismo polmonare o a effusione pericardica
- insufficienza cardiaca del ventricolo sinistro con una bassa pressione di riempimento

Nei pazienti con grave ischemia cardiaca, una diminuzione troppo rapida o marcata della pressione sanguigna può portare ad un peggioramento del disturbo anginoso.

Uso in pazienti con insufficienza epatica: Come con qualsiasi farmaco interamente metabolizzato dal fegato, la doxazosina deve essere somministrato con particolare cautela ai pazienti con evidenza di insufficienza epatica.

Poiché non vi è esperienza clinica nei pazienti con grave insufficienza epatica l'uso 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 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) poiché entrambi i farmaci hanno effetti vasodilatatori e ciò potrebbe causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Al fine di ridurre il rischio di comparsa di ipotensione ortostatica, si raccomanda di iniziare il trattamento con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 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.

Uso nei bambini

L'uso della doxazosina non è raccomandato nei bambini con età inferiore a 12 anni per la mancanza di dati di sicurezza ed efficacia.

Uso in pazienti sottoposti a chirurgia della cataratta:

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

È necessaria cautela anche se la doxazosina viene somministrata in concomitanza con farmaci che possono influenzare il metabolismo epatico (es. cimetidina).

Doxazosina Aurobindo Pharma Italia contiene lattosio. Pertanto, deve essere somministrato con cautela alle persone con patologie ereditarie rare, come intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio.

La doxazosina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con neuropatia diabetica autonoma.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

In alcuni pazienti l'uso concomitante di inibitori della PDE-5 (quali sildenafil, tadalafil, vardenafil) e doxazosina può portare ad ipotensione sintomatica (vedere sezione 4.4)

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

In esperienza clinica la doxazosina convenzionale è stata somministrata con diuretici tiazidici, furosemide, beta-bloccanti, anti-infiammatori non steroidei, antibiotici, farmaci ipoglicemizzanti orali, agenti uricosurici e anticoagulanti, senza alcuna interazione avversa al farmaco. Tuttavia, i dati da formali studi di interazione farmacologica non sono presenti.

Doxazosina Aurobindo Pharma Italia aumenta l'effetto ipotensivo di altri alfa-bloccanti e altri antiipertensivi. L'effetto ipotensivo può essere più marcato se la doxazosina è utilizzata simultaneamente con medicinali vasodilatatori e nitrati. Rispetto agli altri antiipertensivi: gli antireumatici non steroidei possono diminuire l'effetto ipotensivo della doxazosina.

I simpaticomimetici possono diminuire l'effetto ipotensivo della doxazosina; La doxazosina può inibire l'influenza sulla pressione sanguigna e gli effetti sui vasi sanguigni di dopamina, efedrina, adrenalina, metaraminolo e fenilefrina.

La doxazosina può influenzare l'attività della renina plasmatica e la secrezione urinaria di acido vanillilmandelico. Questo va considerato quando si valutano i dati di laboratorio.

In uno studio aperto, randomizzato, controllato con placebo in 22 volontari maschi sani, la somministrazione di una dose singola di 1 mg di doxazosina al giorno 1 di quattro giorni di regime di cimetidina per via orale (400 mg due volte/die) ha determinato un aumento del 10% dell'AUC media della doxazosina, e nessun cambiamento statisticamente significativo nella C_{max} media e emivita media della doxazosina. L'aumento del 10% dell'AUC media per la doxazosina con cimetidina è entro la variazione interindividuale (27%) della AUC media per la doxazosina con placebo.

4.6 Fertilità, Gravidanza ed allattamento

Per l'indicazione ipertensione:

Gravidanza

La sicurezza della doxazosina durante la gravidanza non è stata stabilita poiché non sono stati effettuati studi adeguati o ben controllati in donne in gravidanza. Pertanto, questo farmaco deve essere utilizzato solo se secondo il parere del medico i potenziali benefici superano i possibili svantaggi.

Anche se non sono stati osservati effetti teratogeni in esperimenti su animali, è stata osservata negli animali, a dosi elevate, una ridotta sopravvivenza fetale (vedere paragrafo 5.3: Dati preclinici di sicurezza).

Allattamento

La doxazosina è controindicata durante l'allattamento in quanto il farmaco si accumula nel latte materno 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 la doxazosina è necessario (vedere 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 un veicolo a motore può essere compromessa, soprattutto quando si inizia la terapia.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze utilizzate sono espresse come segue: 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 $<1/10.000$.

Infezioni ed infestazioni

Comuni: infezione del tratto respiratorio, infezione del tratto urinario

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto rari : leucopenia e trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: reazione allergica al farmaco

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni: anoressia

Non comuni : ipopotassiemia, gotta, aumento dell'appetito, sete, anoressia

Rari : ipoglicemia

Disturbi psichiatrici

Comuni : apatia, ansia, insonnia, nervosismo

Non comuni : sogni ansiosi, agitazione, depressione, amnesia, ansia, insonnia, nervosismo

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: vertigini, cefalea

Comuni : vertigini, cefalea, vertigine posturale, parestesia, sonnolenza

Non comuni : accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremito tremore

Molto rari: vertigine posturale, parestesia

Patologie dell'occhio

Comuni : disturbi dell'accomodazione

Non comuni : lacrimazione anormale, fotofobia

Rari : congiuntivite

Molto rari: visione offuscata

Non nota: sindrome dell'iride a bandiera (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comuni: vertigini

Non comuni : tinnito

Patologie cardiache

Comuni : edema, palpitazioni, tachicardia

Non comuni : aritmie cardiache, infarto del miocardio, angina pectoris

Molto rari: bradicardia, aritmie cardiache

Patologie vascolari

Comuni : ipotensione posturale, ipotensione

Non comuni : , ischemia periferica, ~~vampate di calore~~

Rari : disturbi cerebrovascolari, vampate di calore

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni : dispnea, naso chiuso, bronchite, tosse, rinite

Non comuni : epistassi, dolore alla gola, broncospasmo

Rari : edema della laringe

Molto rari: broncospasmo

Patologie gastrointestinali

Comuni : dispepsia, dolore addominale, secchezza delle fauci, nausea, diarrea

Non comuni : stipsi, flatulenza, vomito, gastroenterite

Rari : dolore di stomaco

Non noto: disturbo del gusto

Patologie epatobiliari

Non comuni: reperti anormali degli enzimi e della funzionalità epatica

Molto rari: colestasi, epatite, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: prurito

Non comuni : alopecia, ~~porpora~~, eruzione cutanea

Rari : sudorazione

Molto rari: orticaria, alopecia, porpora

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: mal di schiena, mialgia

Non comuni : ~~debolezza dei muscoli~~, artralgia, ~~crampi muscolari~~

Rari: debolezza dei muscoli, crampi muscolari

Patologie renali ed urinarie

Comuni : aumentata produzione di urina, cistite, incontinenza urinaria

Non comuni : disuria, frequenza della minzione, ematuria, poliuria

Rari: poliuria

Molto rari: diuresi aumentata, disturbi della minzione, nocturia

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: impotenza

Molto rari :ginecomastia, priapismo

Non nota: eiaculazione retrograda

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni : ~~affaticamento~~, dolore toracico, astenia, sintomi simil-influenzali, ~~malessere~~, edema periferico

Non comuni : tremori, febbre, dolore, edema del volto
Rari : diminuita temperatura corporea nell'anziano
Molto rari: affaticamento, malessere,

Esami diagnostici

Non comuni: aumento di peso

In alcuni casi

Aumentati livelli ematici di azoto e di creatinina, diminuzione degli eritrociti. All'inizio del trattamento possono comparire, specialmente ad alte dosi, ipotensione ortostatica e, in rari casi, sincope. Questo può accadere anche se il trattamento viene ripreso dopo una breve interruzione.

4.9 Sovradosaggio

Se il sovradosaggio porta ad ipotensione, il paziente deve essere immediatamente posto in posizione supina con la testa in basso. Se necessario, si devono adottare altre misure di supporto se ritenuto necessario.

Se questa misura è inadeguata, lo shock deve essere prima trattato con espansori di volume. Se necessario, deve essere utilizzato un vasopressore. La funzione renale deve essere monitorata e sostenuta, se necessario.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori alfa-adrenergici

Codice ATC:

C02CA04 (antiipertensivi, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici),

G04CA (urologici, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici)

La doxazosina è un antagonista selettivo e competitivo dei recettori alfa-1-adrenergici post-sinaptici.

La somministrazione della doxazosina causa una significativa riduzione della pressione sanguigna a causa di una diminuita resistenza vascolare periferica. La somministrazione una volta al giorno porta ad una riduzione significativa della pressione sanguigna, che si protrae per 24 ore. Dopo la somministrazione avviene una graduale riduzione della pressione sanguigna; all'inizio del trattamento possono comparire effetti ortostatici. La riduzione più marcata della pressione sanguigna si ottiene dopo circa 2-6 ore dalla somministrazione.

Durante il trattamento con la doxazosina in pazienti con ipertensione, la pressione sanguigna sarà uguale in posizione sdraiata ed eretta.

Durante trattamento con la doxazosina, è stata riferita regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Contrariamente a quanto si verifica con i bloccanti non selettivi dei recettori alfa-adrenergici, durante il trattamento a lungo termine con la doxazosina, non è stata osservata tolleranza. Durante il trattamento continuato, sono stati osservati solo raramente aumento dell'attività della renina plasmatica e tachicardia.

Studi clinici hanno dimostrato che la doxazosina causa un piccolo decremento delle concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi, del colesterolo totale e della frazione LDL. E' stato osservato un lieve aumento del rapporto colesterolo HDL/colesterolo totale (pari circa al 4-13% dei valori iniziali). L'importanza clinica

di questi risultati è ancora da stabilirsi. La doxazosina aumenta la sensibilità all'insulina in pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico.

La somministrazione di doxazosina nei pazienti con IPB sintomatica porta ad un miglioramento dei disturbi urodinamici. Studi hanno evidenziato che questo effetto deriva da un blocco selettivo dei recettori alfa-adrenergici nella muscolatura liscia del collo vescicale, della vescica, della capsula prostatica e dell'uretra.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, la doxazosina è ben assorbita. I livelli plasmatici più elevati sono raggiunti dopo 2 ore e la biodisponibilità assoluta è pari circa al 63%. La doxazosina è fortemente legato alle proteine plasmatiche (circa il 98%). L'eliminazione dal plasma avviene in 2 fasi. L'emivita terminale è di 16-30 ore, rendendo il farmaco adatto alla somministrazione una volta al giorno. La doxazosina è metabolizzata prevalentemente dal fegato ed è principalmente escreto con le feci (63 - 65%); meno del 5% della dose è escreto come doxazosina immodificata. La 6-idrossi-doxazosina è un potente e selettivo inibitore dei recettori alfa-adrenergici e, nell'uomo, il 5% della dose orale è metabolizzato in questa sostanza. Essa, pertanto, contribuisce per una piccola quota all'effetto ipotensivo della doxazosina.

Gli studi di farmacocinetica nell'anziano e nei pazienti con insufficienza renale non hanno evidenziato significative differenze dei parametri farmacocinetici in questi pazienti rispetto a quelli osservati nei pazienti con normale funzionalità renale. C'è solo un numero limitato di dati relativi all'uso di doxazosina nei pazienti con insufficienza epatica e relativi agli effetti di farmaci noti per influenzare il metabolismo epatico (per es. la cimetidina). In uno studio clinico in 12 pazienti con insufficienza epatica lieve, la somministrazione di un'unica dose orale di doxazosina ha portato ad un aumento del 43% dell'area sotto la curva delle concentrazioni nel tempo (AUC) e a una diminuzione del 40% della clearance.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La doxazosina si accumula nel latte materno. Non vi è alcuna informazione circa l'escrezione del farmaco nel latte delle donne che allattano. In alternativa, l'uso della doxazosina è controindicato durante l'allattamento.

I dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità nella riproduzione, non hanno evidenziato alcun particolare rischio per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E 460(i)), lattosio anidro, sodio amido glicolato (tipo A), magnesio stearato (E572), sodio laurilsolfato e silice colloidale anidra (E551).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto di 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-alluminio

Confezione: 20 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AUROBINDO PHARMA (ITALIA) S.r.l.

Vicolo San Giovanni sul Muro 9

20121 Milano

Tel. +39 02 89289800

Fax +39 02 89289829

8. NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

4 mg compresse, 20 compresse - AIC n. 037830027/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

12/06/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO