

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOXAZOSINA AUROBINDO ITALIA 2 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Doxazosina Aurobindo Italia contiene 2,425 mg di doxazosina mesilato equivalente a 2 mg di doxazosina.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

2mg: compressa oblunga con tacca di rottura.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale. La doxazosina è indicata per il trattamento dei sintomi clinici dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

#### 4.2 Posologia e metodo 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 curante.

#### Ipertensione:

La dose usuale di doxazosina va da 1 a 8 mg/die. La dose massima raccomandata corrisponde a 16 mg/die. La dose iniziale è 1 mg di doxazosina una volta al giorno prima di coricarsi e deve essere somministrata per 1-2 settimane. Dopo questo periodo, la dose può essere aumentata a 2 mg una volta al giorno per ulteriori 1-2 settimane. Se necessario la dose può essere ulteriormente incrementata in modo graduale e ad intervalli regolari fino a 4, 8 e 16 mg una volta al giorno a seconda della risposta del paziente.

#### Iperplasia prostatica benigna:

All'inizio del trattamento con Doxazosina Aurobindo Italia si raccomanda il seguente regime posologico:

- Dal 1° all'8° giorno: 1 x 1 compressa di Doxazosina Aurobindo Italia da 1 mg (1 mg doxazosina) al giorno, al mattino.

- Dal 9° al 14° giorno: 1 x 1 compressa di Doxazosina Aurobindo Italia da 2 mg (2 mg doxazosina) al giorno, al mattino.

In seguito, il dosaggio può essere modificato in base alle esigenze del paziente. Sono inoltre disponibili compresse contenenti 2 mg o 4 mg di doxazosina, con una linea di rottura.

Questa dose può essere aumentata a 4 mg e quindi ulteriormente incrementata fino alla dose massima raccomandata di 8 mg a seconda dei parametri urodinamici e della sintomatologia dell'IPB del paziente. L'intervallo di tempo raccomandato tra le modificazioni della dose va da 1 a 2 settimane.

La dose giornaliera solitamente raccomandata è di 2-4 mg. Doxazosina Aurobindo Italia viene somministrato una volta al giorno. Se il trattamento con la doxazosina viene interrotto per parecchi giorni bisogna ristabilire la dose corretta.

La dose media giornaliera della doxazosina durante la terapia di mantenimento è da 2 a 4 mg di doxazosina una volta al giorno.

#### **Impiego in pazienti anziani e pazienti con compromissione della funzionalità renale:**

Poiché le proprietà farmacocinetiche della doxazosina non variano nei pazienti con insufficienza renale, non vi sono segni di un aggravamento di una pre-esistente insufficienza renale dovuto alla doxazosina. Pertanto si raccomanda in genere la dose abituale. A causa della possibile ipersensibilità in alcuni di questi pazienti, potrebbe essere necessario usare particolare cautela all'inizio del trattamento. In considerazione dell'elevato legame della doxazosina alle proteine, essa non è dializzabile.

#### **Utilizzo in pazienti con compromissione della funzionalità epatica:**

La dose deve essere aumentata con particolare attenzione nei pazienti con funzione epatica alterata. Non vi è alcuna esperienza clinica sull'impiego del farmaco in pazienti con grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Le compresse devono essere ingoiate intere con abbondante liquido prima o dopo i pasti. La durata d'uso è determinata dal medico curante.

#### **Popolazione pediatrica:**

La sicurezza e l'efficacia di Doxazosina Aurobindo Italia in bambini e adolescenti non è stata stabilita.

### **4.3 Controindicazioni**

Doxazosina Aurobindo Italia è controindicato in:

- (1) pazienti con ipersensibilità nota alle chinazoline (es. prazosina, terazosina, doxazosina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- (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).
- (5) pazienti con ipotensione.

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Inizio della terapia

Nella fase iniziale della terapia oppure in fase di incremento della dose, in relazione con le proprietà alfa-bloccanti della doxazosina, i pazienti possono manifestare ipotensione posturale caratterizzata da capogiri e debolezza, o più raramente da perdita di coscienza (sincope), soprattutto all'inizio della terapia. Pertanto, è buona prassi monitorare la pressione arteriosa per minimizzare i potenziali effetti posturali come un calo della pressione arteriosa o sincope al cambio della posizione.

E' richiesta particolare cautela negli anziani, nei pazienti con compromissione epatica o renale, nei pazienti che stanno seguendo una dieta iposodica o che stanno assumendo diuretici.

A questi pazienti, nella fase iniziale della terapia, deve essere consigliato di evitare le situazioni che potrebbero portare ad un infortunio dovuto a capogiri o debolezza.

#### Uso nei pazienti con disturbi cardiaci acuti:

Come per altri agenti antiipertensivi vasodilatatori, la doxazosina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da uno dei seguenti disturbi cardiaci acuti:

- edema polmonare dovuto a stenosi aortica o mitrale
- insufficienza cardiaca con un elevato volume cardiaco al minuto
- insufficienza cardiaca ventricolare destra dovuta ad embolia polmonare o versamento pericardico
- insufficienza cardiaca ventricolare sinistra con bassa pressione di riempimento.

In pazienti con grave cardiopatia ischemica, un abbassamento troppo repentino o marcato della pressione arteriosa può causare un peggioramento dei disturbi anginosi.

#### Uso in pazienti con insufficienza epatica

Come per altri medicinali interamente metabolizzati dal fegato, doxazosin deve essere usato con particolare attenzione nei pazienti con funzione epatica alterata. Poiché non vi è esperienza clinica nei pazienti con gravi disturbi della funzionalità epatica, l'impiego di doxazosin in questi pazienti non è raccomandato.

E' necessaria prudenza anche nel caso in cui la doxazosina venga somministrata contemporaneamente ad altri farmaci che possono influenzare il metabolismo epatico (ad es. la cimetidina).

#### Uso concomitante degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5

L'uso concomitante degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (ad esempio, sildenafil, tadalafil, vardenafil) e la doxazosina, può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Al fine di ridurre al minimo il rischio dello sviluppo di ipotensione posturale, il paziente deve essere stabilizzato attraverso una terapia con alfa-bloccanti prima di iniziare il trattamento con inibitori della 5-fosfodiesterasi. Si deve prendere in

considerazione l'opportunità di iniziare il trattamento con una dose bassa di inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 rispettando 6 ore di intervallo di tempo dall'assunzione di doxazosina.

Inoltre i medici devono informare i propri pazienti sul da farsi in caso si manifestino i sintomi dell'ipotensione ortostatica. Non sono stati condotti studi con doxazosina in formulazioni a rilascio prolungato.

#### Uso in pazienti sottoposti a chirurgia della cataratta

Durante intervento di cataratta su alcuni pazienti in trattamento o precedentemente trattati con tamsulosina, è stata osservata la "Sindrome dell'iride a bandiera" (IFIS - "Intraoperative Floppy Iris Syndrome", una variante della sindrome della pupilla piccola). Sono state ricevute anche segnalazioni isolate in seguito all'uso di altri alfa-1 bloccanti e non si può escludere la possibilità di un effetto di classe. Poiché l'IFIS può causare un aumento delle complicazioni procedurali durante un intervento di cataratta, il chirurgo deve essere informato del contemporaneo o precedente utilizzo di alfa-1 bloccanti prima che l'intervento abbia luogo.

#### Priapismo:

Sono stati segnalati erezioni prolungate e priapismo con gli antagonisti alfa-1 adrenergici compresa la doxazosina nell'esperienza post-marketing. Nel caso di erezione che persista per più di 4 ore, il paziente deve immediatamente consultare un medico. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può provocare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

Doxazosina compresse contiene lattosio. Pertanto, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questa specialità medicinale.

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

#### Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia di Doxazosina Aurobindo Italia in bambini e adolescenti non è stata stabilita.

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

Doxazosina potenzia l'azione ipotensiva di altri alfa-bloccanti e di altri antipertensivi. L'effetto ipotensivo può essere più intenso se la doxazosina viene usata contemporaneamente a farmaci vasodilatatori ed a nitrati. Relativamente ad altri antiipertensivi: gli antireumatici non steroidei possono ridurre l'effetto ipotensivo della doxazosina.

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

L'uso concomitante di inibitori della 5-fosfodiesterasi (ad esempio, sildenafil, tadalafil, vardenafil) per la disfunzione erettile può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati condotti studi con doxazosina in formulazioni a rilascio prolungato.

La maggior parte della doxazosina plasmatica (98%) è legata alle proteine. I dati *in vitro* nel plasma umano indicano che la doxazosina non influenza il legame proteico della digossina, warfarin, fenitoina o indometacina.

Nell'esperienza clinica, la doxazosina nelle formulazioni convenzionali è stato somministrato senza alcuna reazione avversa al farmaco con diuretici tiazidici, furosemide, beta-bloccanti, farmaci anti-infiammatori non steroidei, antibiotici, ipoglicemizzanti orali, agenti uricosurici e anticoagulanti. Tuttavia non sono disponibili dati provenienti da studi di interazione farmacologica.

La doxazosina può influenzare l'attività della renina plasmatica e la secrezione dell'acido vanilil-mandelico nelle urine. Ciò deve essere tenuto in considerazione durante l'interpretazione dei dati di laboratorio.

In uno studio in aperto, randomizzato, controllato con placebo, condotto in 22 volontari maschi sani, la somministrazione di una dose singola di 1 mg di doxazosina il 1° giorno di un trattamento di quattro giorni di cimetidina 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% dell'AUC media della doxazosina con cimetidina è entro la variazione interindividuale (27%) della AUC media della doxazosina con placebo.

## 4.6 Gravidanza ed allattamento

### Gravidanza

#### Indicazione di ipertensione

Non sono stati osservati effetti teratogeni negli esperimenti sugli animali. La sicurezza della doxazosina durante la gravidanza non è stata stabilita poiché non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza. Di conseguenza, durante la gravidanza, doxazosina deve essere usata solo se, secondo il parere del medico, i potenziali benefici superino i potenziali 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).

#### 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).

#### Per l'indicazione ipertrofia prostatica benigna:

Questo paragrafo non è pertinente

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

Doxazosina Aurobindo Italia può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, soprattutto all'inizio del trattamento.

## 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono essenzialmente dovuti alle proprietà farmacologiche del medicinale. Per la maggior parte gli effetti indesiderati sembrano essere transitori o sono stati ben tollerati durante il trattamento prolungato.

Le frequenze utilizzate sono le seguenti: Molto comune  $\geq 1/10$ , Comune  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ , Non comune  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ , Raro  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ , Molto raro  $< 1/10.000$ .

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Infezioni e infestazioni</i>	Comune	infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto Raro	Leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema immunitario</i>	Non comune	Ipersensibilità al farmaco
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non comune	Anoressia, gotta, aumento dell'appetito
<i>Disturbi Psichiatrici</i>	Non comune	Agitazione, insonnia, nervosismo, depressione, ansia
<i>Patologie del Sistema Nervoso</i>	Comune	Cefalea, vertigini, sonnolenza
	Non comune	Accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore
	Molto raro	Vertigine posturale, parestesia
<i>Patologie dell'occhio</i>	Molto Raro	Visione offuscata
	Non nota	Sindrome dell'iride a bandiera (vedere paragrafo 4.4)

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Comune	Vertigini
	Non comune	Tinnito
<i>Patologie Cardiache</i>	Comune	Palpitazioni, tachicardia
	Non comune	Angina pectoris, infarto del miocardio
	Molto Raro	Bradycardia, aritmia cardiaca
<i>Patologie Vascolari</i>	Comune	Ipotensione, ipotensione posturale
	Molto raro	Vampate di calore
<i>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</i>	Comune	Bronchiti, tosse, dispnea, rinite
	Non comune	Epistassi
	Molto Raro	Broncospasmo
<i>Patologie Gastrointestinali</i>	Comune	Dolore addominale, dispepsia, secchezza delle fauci, nausea
	Non comune	Stipsi, flatulenza, vomito, gastroenterite, diarrea
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non comune	Analisi anormali della funzionalità epatica
	Molto Raro	Colestasi, epatite, ittero
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Prurito
	Non comune	Eruzioni cutanee
	Molto Raro	Alopecia, porpora, orticaria
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Dolore lombare, mialgia
	Non comune	Artralgia
	Raro:	Crampi muscolari, affaticamento muscolare
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Comune	Cistiti, incontinenza urinaria
	Non comune	Disuria, frequente minzione, ematuria,
	Raro	Poliuria.
	Molto Raro	Aumento della diuresi, disturbi della minzione, nicturia
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non comune	Impotenza
	Molto Raro	Ginecomastia, priapismo
	Non nota	Eiaculazione retrograda
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Astenia, dolore toracico, sintomi simil-influenzali, edema periferico
	Non comune	Dolore, edema al volto
	Molto raro	Affaticamento, malessere
<i>Esami diagnostici</i>	Non comune	Aumento di peso

### In alcuni casi

Aumento dei livelli di azoto e creatinina nel sangue, diminuzione degli eritrociti. All'inizio del trattamento è possibile l'insorgenza di ipotensione ortostatica e, in rari casi, di sincope, specialmente con dosi elevate. Ciò può accadere anche se il trattamento viene ripreso dopo una breve interruzione.

### 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/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di ipotensione prodotta da sovradosaggio, mettere il paziente in posizione supina tenendo la testa verso il basso. Se necessario nei singoli casi si adottino altre misure di supporto (ad es. si somministrino espansori di volume plasmatico o farmaci vasocostrittori in caso di ipotensione grave). Se questa misura è inadeguata, si deve trattare lo shock prima con espansori del volume. Se necessario, si devono utilizzare vasopressori. La funzione renale deve essere monitorata e, se necessario, supportata. Poiché la doxazosina è altamente legata 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, antagonista dei recettori alfa adrenergici).

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

La somministrazione della doxazosina in pazienti con ipertensione comporta una significativa riduzione della pressione arteriosa attraverso una riduzione della resistenza vascolare periferica. La somministrazione una volta al giorno causa una riduzione clinicamente significativa della pressione del sangue che continua per 24 ore. Dopo la somministrazione, si osserva una graduale riduzione della pressione arteriosa; all'inizio del trattamento sono possibili effetti ortostatici. La massima riduzione di pressione arteriosa si verifica solitamente 2-6 ore dopo l'assunzione del farmaco.

Nei pazienti ipertesi, la pressione arteriosa in posizione distesa e quella in posizione eretta durante la terapia con doxazosina sono uguali.

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 la 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.

Durante il trattamento con doxazosina è stata dimostrata una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Non sono stati ancora completati studi per investigare gli effetti sulla morbilità o mortalità cardiovascolare. 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 capsula prostatica e dell'uretra.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La doxazosina assunta per via orale viene ben assorbita e raggiunge le concentrazioni plasmatiche di picco (C<sub>max</sub>) dopo circa 2 ore e la biodisponibilità assoluta è di quasi il 63%. La doxazosina è altamente legata alle proteine plasmatiche (approssimativamente per il 98%). L'eliminazione plasmatica avviene in due fasi e l'emivita

terminale media di 22 ore rende il farmaco adatto alla somministrazione in un'unica dose giornaliera. La doxazosina viene metabolizzata prevalentemente nel fegato e per lo più escreta nelle feci (63-65%); doxazosina è ampiamente metabolizzata (O-demetilazione e idrossilazione) e meno del 5% della dose somministrata viene escreto come doxazosina immodificata. Il 6'-idrossi-doxazosina è un  $\alpha$ -bloccante potente e selettivo e nell'uomo il 5% di una dose orale viene metabolizzato in questa sostanza. Essa contribuisce pertanto in piccola parte all'effetto ipotensivo della doxazosina.

Gli studi farmacocinetici nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale non hanno evidenziato significative differenze nei parametri di farmacocinetica rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Esistono solo dati limitati sull'impiego della doxazosina in pazienti con insufficienza epatica e sugli effetti di farmaci noti per influenzare il metabolismo epatico (ad esempio la cimetidina). In uno studio clinico su 12 pazienti con lieve insufficienza epatica, la somministrazione orale di una dose unica di doxazosina ha portato ad un aumento dell'area sotto la curva tempo-concentrazione plasmatica (AUC) del 43% e a una diminuzione della clearance del 30%.

Dal momento che la doxazosina è quasi completamente metabolizzata a livello epatico, la doxazosina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni della funzionalità epatica (vedere anche paragrafo 4.4).

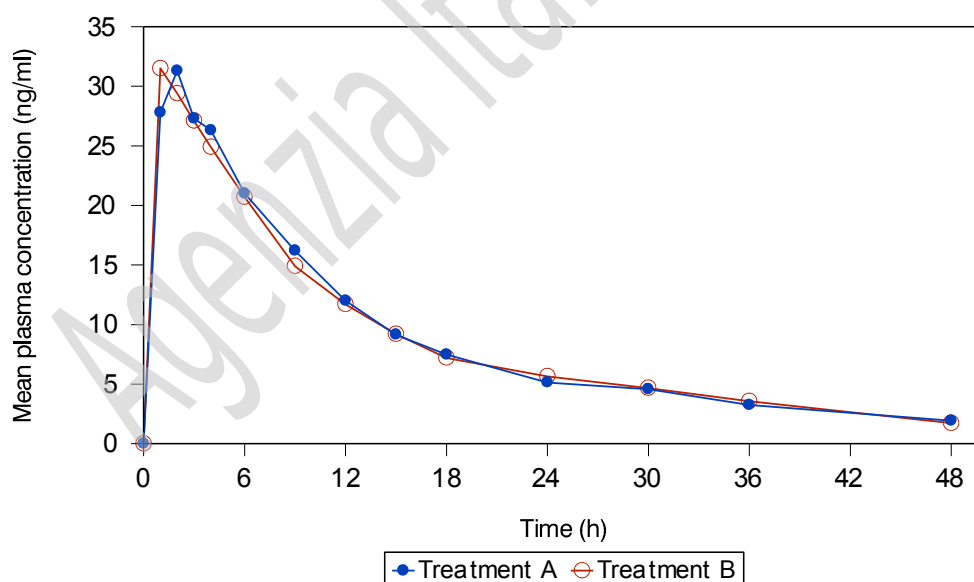
#### Biodisponibilità

La biodisponibilità assoluta è quasi del 63%. Uno studio di biodisponibilità condotto nel 1997 in 28 soggetti ha dato i seguenti risultati in confronto con un preparato di riferimento:

	Test	Preparato di riferimento
Picco della concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) (ng/ml):	32.1 ± 10.8	32.4 ± 6.9
Tempo del picco della concentrazione plasmatica ( $t_{max}$ ) (hr):	2.0 ± 1.0	1.4 ± 0.7
Area sotto la curva della concentrazione-tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) (ngxh/ml):	465 ± 145	477 ± 127

I valori si riferiscono a media e intervallo di dispersione.

Andamento medio dei livelli plasmatici in confronto con un preparato di riferimento in un diagramma di concentrazione-tempo:



(Trattamento A: test)

Trattamento B: preparato di riferimento)

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità nella riproduzione non rivelano particolari pericoli per l'essere umano.

Gli studi condotti su conigli e ratti gravide a dosi giornaliere che producono concentrazioni plasmatiche di 4 e 10 volte l'esposizione umana (C<sub>max</sub> e di AUC), rispettivamente, non hanno evidenziato danni al feto. Una dose di 82 mg / kg / giorno (8 volte l'esposizione umana) è stata associata ad una ridotta sopravvivenza fetale.

Studi condotti su ratti in allattamento con una singola dose orale di doxazosina radioattiva hanno rilevato un accumulo nel latte materno con una concentrazione massima superiore di circa 20 volte alla concentrazione nel plasma materno. È stato riscontrato che la radioattività attraversa la placenta in seguito alla somministrazione orale di doxazosina marcata a ratti gravide.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

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

Conservare ad una temperatura inferiore a 30°C.

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

Blister di PVC/PVDC ed alluminio, 3 x 10 compresse

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., Via S. Giuseppe 102, 21047 Saronno (VA), Italia

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

Doxazosina Aurobindo Italia 2 mg compresse – 30 compresse AIC n. 038157018

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

Data della prima autorizzazione: 22/02/2008

Data del rinnovo più recente: 13/12/2013

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



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOXAZOSINA AUROBINDO ITALIA 4 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Doxazosina Aurobindo Italia contiene 4.85mg di doxazosina mesilato equivalente a 4 mg di doxazosina

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

4mg: compressa oblunga con tacca di rottura

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale. La doxazosina è indicata per il trattamento dei sintomi clinici dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

#### 4.2 Posologia e metodo 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 curante.

#### Ipertensione:

La dose usuale di doxazosina va da 1 a 8 mg/die. La dose massima raccomandata corrisponde a 16 mg/die. La dose iniziale è 1 mg di doxazosina una volta al giorno prima di coricarsi e deve essere somministrata per 1-2 settimane. Dopo questo periodo, la dose può essere aumentata a 2 mg una volta al giorno per ulteriori 1-2 settimane. Se necessario la dose può essere ulteriormente incrementata in modo graduale e ad intervalli regolari fino a 4, 8 e 16 mg una volta al giorno a seconda della risposta del paziente.

#### Iperplasia prostatica benigna:

All'inizio del trattamento con Doxazosina Aurobindo Italia si raccomanda il seguente regime posologico:

- Dal 1° all'8° giorno: 1 x 1 compressa di Doxazosina Aurobindo Italia da 1 mg (1 mg doxazosina) al giorno, al mattino.

- Dal 9° al 14° giorno: 1 x 1 compressa di Doxazosina Aurobindo Italia da 2 mg (2 mg doxazosina) al giorno, al mattino.

In seguito, il dosaggio può essere modificato in base alle esigenze del paziente. Sono inoltre disponibili compresse contenenti 2 mg o 4 mg di doxazosina, con una linea di rottura.

Questa dose può essere aumentata a 4 mg e quindi ulteriormente incrementata fino alla dose massima raccomandata di 8 mg a seconda dei parametri urodinamici e della sintomatologia dell'IPB del paziente. L'intervallo di tempo raccomandato tra le modificazioni della dose va da 1 a 2 settimane.

La dose giornaliera solitamente raccomandata è di 2-4 mg. Doxazosina Aurobindo Italia viene somministrato una volta al giorno. Se il trattamento con il doxazosina viene interrotto per parecchi giorni bisogna ristabilire la dose corretta.

La dose media giornaliera della doxazosina durante la terapia di mantenimento è da 2 a 4 mg di doxazosina una volta al giorno.

#### **Impiego in pazienti anziani e pazienti con compromissione della funzionalità renale:**

Poiché le proprietà farmacocinetiche del doxazosina non variano nei pazienti con insufficienza renale, non vi sono segni di un aggravamento di una pre-esistente insufficienza renale dovuto alla doxazosina. Pertanto si

raccomanda in genere la dose abituale. A causa della possibile ipersensibilità in alcuni di questi pazienti, potrebbe essere necessario usare particolare cautela all'inizio del trattamento. In considerazione dell'elevato legame della doxazosina alle proteine, essa non è dializzabile.

#### **Utilizzo in pazienti con compromissione della funzionalità epatica:**

La dose deve essere aumentata con particolare attenzione nei pazienti con funzione epatica alterata. Non vi è alcuna esperienza clinica sull'impiego del farmaco in pazienti con grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Le compresse devono essere ingoiate intere con abbondante liquido, prima o dopo i pasti. La durata d'uso è determinata dal medico curante.

#### **Popolazione pediatrica:**

La sicurezza e l'efficacia di Doxazosin Aurobindo Italia in bambini e adolescenti non è stata stabilita.

### **4.3 Controindicazioni**

Doxazosina Aurobindo Italia è controindicata in:

- (1) pazienti con ipersensibilità nota alle chinazoline (es. prazosina, terazosina, doxazosina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- (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)
- (5) pazienti con ipotensione.

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Inizio della terapia

Nella fase iniziale della terapia oppure in fase di incremento della dose, in relazione con le proprietà alfa-bloccanti della doxazosina, i pazienti possono manifestare ipotensione posturale caratterizzata da capogiri e debolezza, o più raramente da perdita di coscienza (sincope), soprattutto all'inizio della terapia. Pertanto, sarebbe buona prassi monitorare la pressione arteriosa per minimizzare i potenziali effetti posturali come un calo della pressione arteriosa o sincope al cambio della posizione.

E' richiesta particolare cautela negli anziani, nei pazienti con compromissione epatica o renale, nei pazienti che stanno seguendo una dieta iposodica o che stanno assumendo diuretici.

A questi pazienti deve essere consigliato di evitare le situazioni che potrebbero portare ad un infortunio dovuto a capogiri o debolezza durante la fase iniziale della terapia con doxazosina.

#### Uso nei pazienti con disturbi cardiaci acuti

Come per altri agenti antiipertensivi - vasodilatatori, la doxazosina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da uno dei seguenti disturbi cardiaci acuti:

- edema polmonare dovuto a stenosi aortica o mitrale
- insufficienza cardiaca con un elevato volume cardiaco al minuto
- insufficienza cardiaca ventricolare destra dovuta ad embolia polmonare o versamento pericardico
- insufficienza cardiaca ventricolare sinistra con bassa pressione di riempimento

In pazienti con grave cardiopatia ischemica, un abbassamento troppo repentino o marcato della pressione arteriosa può causare un peggioramento dei disturbi anginosi.

#### Uso in pazienti con insufficienza epatica

Come per altri medicinali interamente metabolizzati dal fegato, doxazosina deve essere usata con particolare attenzione nei pazienti con funzione epatica alterata. Poiché non vi è esperienza clinica nei pazienti con gravi disturbi della funzionalità epatica, l'impiego di doxazosina in questi pazienti non è raccomandato.

E' necessaria prudenza anche nel caso in cui il doxazosina venga somministrato contemporaneamente ad altri farmaci che possono influenzare il metabolismo epatico (ad es. la cimetidina).

### Uso concomitante degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5

L'uso concomitante degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (ad esempio, sildenafil, tadalafil, vardenafil) e il doxazosina può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Al fine di ridurre al minimo il rischio dello sviluppo di ipotensione posturale, il paziente deve essere stabilizzato attraverso una terapia con alfa-bloccanti prima di iniziare il trattamento con inibitori della 5-fosfodiesterasi. Si deve prendere in considerazione l'opportunità di iniziare il trattamento con una dose bassa di inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 rispettando 6 ore di intervallo di tempo dall'assunzione di doxazosina. Inoltre i medici devono informare i propri pazienti sul da farsi in caso si manifestino i sintomi dell'ipotensione ortostatica. Non sono stati condotti studi con doxazosina in formulazioni a rilascio prolungato.

#### Uso in pazienti sottoposti a chirurgia della cataratta

Durante intervento di cataratta su alcuni pazienti in trattamento o precedentemente trattati con tamsulosina, è stata osservata la "Sindrome dell'iride a bandiera" (IFIS - "Intraoperative Floppy Iris Syndrome", una variante della sindrome della pupilla piccola). Sono state ricevute anche segnalazioni isolate in seguito all'uso di altri alfa-1 bloccanti e non si può escludere la possibilità di un effetto di classe. Poiché l'IFIS può causare un aumento delle complicazioni procedurali durante un intervento di cataratta, il chirurgo deve essere informato del contemporaneo o precedente utilizzo di alfa-1 bloccanti prima che l'intervento abbia luogo.

#### Priapismo:

Sono stati segnalati erezioni prolungate e priapismo con gli antagonisti alfa-1 adrenergici compresa la doxazosina nell'esperienza post-marketing. Nel caso di erezione che persista per più di 4 ore, il paziente deve immediatamente consultare un medico. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può provocare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

Doxazosina compresse contiene lattosio. Pertanto, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questa specialità medicinale.

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

#### Uso pediatrico

Non si raccomanda l'impiego di doxazosina nei bambini con meno di 12 anni non essendo disponibili dati di sicurezza ed efficacia.

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

Doxazosina potenzia l'azione ipotensiva di altri alfa-bloccanti e di altri antipertensivi. L'effetto ipotensivo può essere più intenso se la doxazosina viene usata contemporaneamente a farmaci vasodilatatori ed a nitrati. Relativamente ad altri antiipertensivi: gli antireumatici non steroidei possono ridurre l'effetto ipotensivo della doxazosina.

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

L'uso concomitante di inibitori della 5-fosfodiesterasi (ad esempio, sildenafil, tadalafil, vardenafil) per la disfunzione erettile può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati condotti studi con doxazosina in formulazioni a rilascio prolungato.

La maggior parte della doxazosina plasmatica (98%) è legata alle proteine. I dati *in vitro* nel plasma umano indicano che la doxazosina non influenza il legame proteico della digossina, warfarin, fenitoina o indometacina.

Nella esperienza clinica, la doxazosina nelle formulazioni convenzionali è stata somministrata senza alcuna reazione avversa al farmaco con diuretici tiazidici, furosemide, beta-bloccanti, farmaci anti-infiammatori non steroidei, antibiotici, ipoglicemizzanti orali, agenti uricosurici e anticoagulanti. Tuttavia, non sono presenti dati derivanti da farmaco formale / studi di interazione farmacologica.

La doxazosina può influenzare l'attività della renina plasmatica e la secrezione dell'acido vanilil-mandelico nelle urine. Ciò deve essere tenuto in considerazione durante l'interpretazione dei dati di laboratorio.

In uno studio in aperto, randomizzato, controllato con placebo, condotto in 22 volontari maschi sani, la somministrazione di una dose singola di 1 mg di doxazosina il 1° giorno di un trattamento di quattro giorni di

cimetidina orale (400 mg due volte al giorno) ha determinato un aumento del 10% dell'AUC media di doxazosina e nessuna alterazione statisticamente significativa della Cmax media e dell'emivita media di doxazosina. L'aumento del 10% dell'AUC media della doxazosina con cimetidina è entro la variazione interindividuale (27%) della AUC media della doxazosina con placebo.

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

##### Gravidanza

##### Indicazione di ipertensione

Non sono stati osservati effetti teratogeni negli esperimenti sugli animali. La sicurezza della doxazosina durante la gravidanza non è stata stabilita poiché non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza. Di conseguenza, durante la gravidanza, doxazosina deve essere usata solo se, secondo il parere del medico, i potenziali benefici superino i potenziali 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 5.3a).

##### 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).

Per l'indicazione ipertrofia prostatica benigna:

Questo paragrafo non è pertinente

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

Doxazosina Aurobindo Italia può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, soprattutto all'inizio del trattamento.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono essenzialmente dovuti alle proprietà farmacologiche del medicinale. Per la maggior parte gli effetti indesiderati sembrano essere transitori o sono stati ben tollerati durante il trattamento prolungato.

Le frequenze utilizzate sono le seguenti: Molto comune  $\geq 1/10$ , Comune  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ , Non comune  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ , Raro  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ , Molto raro  $< 1/10.000$ .

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
<i>Infezioni e infestazioni</i>	Comune	infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario.
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto Raro	Leucopenia, trombocitopenia.
<i>Patologie del sistema immunitario</i>	Non comune	Ipersensibilità al farmaco.
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non comune	Anoressia, gotta, aumento dell'appetito.
<i>Disturbi Psichiatrici</i>	Non comune	Agitazione, insonnia, nervosismo, depressione, ansia.
<i>Patologie del Sistema Nervoso</i>	Comune	Cefalea, vertigini, sonnolenza.
	Non comune	Accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore.
	Molto raro	Vertigine posturale, parestesia.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Patologie dell'occhio</i>	Molto Raro	Visione offuscata.
	Non nota	Sindrome dell'iride a bandiera (vedere paragrafo 4.4).
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Comune	Vertigini.
	Non comune	Tinnito.
<i>Patologie Cardiache</i>	Comune	Palpitazioni, tachicardia.
	Non comune	Angina pectoris, infarto del miocardio.
	Molto Raro	Bradycardia, aritmia cardiaca.
<i>Patologie Vascolari</i>	Comune	Ipotensione, ipotensione posturale.
	Molto raro	Vampate di calore.
<i>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</i>	Comune	Bronchiti, tosse, dispnea, rinite.
	Non comune	Epistassi.
	Molto Raro	Broncospasmo.
<i>Patologie Gastrointestinali</i>	Comune	Dolore addominale, dispepsia, secchezza delle fauci, nausea.
	Non comune	Stipsi, flatulenza, vomito, gastroenterite, diarrea.
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non comune	Analisi anormali della funzionalità epatica.
	Molto Raro	Colestasi, epatite, ittero.
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Prurito.
	Non comune	Eruzioni cutanee.
	Molto Raro	Alopecia, porpora, orticaria.
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Dolore lombare, mialgia.
	Non comune	Artralgia.
	Raro:	Crampi muscolari, affaticamento muscolare.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Comune	Cistiti, incontinenza urinaria.
	Non comune	Disuria, frequente minzione, ematuria.
	Raro	Poliuria.
	Molto Raro	Aumento della diuresi, disturbi della minzione, nicturia.
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non comune	Impotenza.
	Molto Raro	Ginecomastia, priapismo.
	Non nota	Eiaculazione retrograda.
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Astenia, dolore toracico, sintomi simil-influenzali, edema periferico.
	Non comune	Dolore, edema al volto.
	Molto raro	Affaticamento, malessere.
<i>Esami diagnostici</i>	Non comune	Aumento di peso.

#### In alcuni casi

Aumento dei livelli di azoto e creatinina nel sangue, diminuzione degli eritrociti. All'inizio del trattamento è possibile l'insorgenza di ipotensione ortostatica e, in rari casi, di sincope, specialmente con dosi elevate. Ciò può accadere anche se il trattamento viene ripreso dopo una breve interruzione.

#### 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/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di ipotensione prodotta da sovradosaggio, mettere il paziente in posizione supina tenendo la testa verso il basso. Se necessario nei singoli casi si adottino altre misure di supporto (ad es. si somministrino espansori di volume plasmatico o farmaci vasocostrittori in caso di ipotensione grave). Se questa misura è inadeguata, si deve trattare lo shock prima con espansori del volume. Se necessario, si devono utilizzare vasopressori. La funzione renale deve essere monitorata e, se necessario, supportata. Poiché la doxazosina è altamente legata 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, antagonista dei recettori alfa adrenergici).

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

La somministrazione della doxazosina in pazienti con ipertensione comporta una significativa riduzione della pressione arteriosa attraverso una riduzione della resistenza vascolare periferica. La somministrazione una volta al giorno causa una riduzione clinicamente significativa della pressione del sangue che continua per 24 ore. Dopo la somministrazione, si osserva una graduale riduzione della pressione arteriosa; all'inizio del trattamento sono possibili effetti ortostatici. La massima riduzione di pressione arteriosa si verifica solitamente 2-6 ore dopo l'assunzione del farmaco.

Nei pazienti ipertesi, la pressione arteriosa in posizione distesa e quella in posizione eretta durante la terapia con doxazosina sono uguali.

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.

Durante il trattamento con doxazosina è stata dimostrata una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Non sono stati ancora completati studi per investigare gli effetti sulla morbilità o mortalità cardiovascolare. 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 capsula prostatica e dell'uretra.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La doxazosina assunta per via orale viene ben assorbita e raggiunge le concentrazioni plasmatiche di picco ( $C_{max}$ ) dopo circa 2 ore e la biodisponibilità assoluta è di quasi il 63%. La doxazosina è altamente legata alle proteine plasmatiche (approssimativamente per il 98%). L'eliminazione plasmatica avviene in due fasi e l'emivita terminale media di 22 ore rende il farmaco adatto alla somministrazione in un'unica dose giornaliera. La doxazosina viene metabolizzata prevalentemente nel fegato e per lo più escreto nelle feci (63-65%); doxazosina è ampiamente metabolizzata (O-demetilazione e idrossilazione) e meno del 5% della dose somministrata viene escreto come doxazosina immodificata. Il 6'-idrossi-doxazosin è un  $\alpha$ -bloccante potente e selettivo e nell'uomo il 5% di una dose orale viene metabolizzato in questa sostanza. Essa contribuisce pertanto in piccola parte all'effetto ipotensivo della doxazosina.

Gli studi farmacocinetici nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale non hanno evidenziato significative differenze nei parametri di farmacocinetica rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Esistono solo dati limitati sull'impiego della doxazosina in pazienti con insufficienza epatica e sugli effetti di farmaci noti per influenzare il metabolismo epatico (ad esempio la cimetidina). In uno studio clinico su 12 pazienti con lieve insufficienza epatica, la somministrazione orale di una dose unica di doxazosina ha portato ad un aumento dell'area sotto la curva tempo-concentrazione plasmatica (AUC) del 43% e a una diminuzione della clearance del 30%.

Dal momento che la doxazosina è quasi completamente metabolizzata a livello epatico, doxazosina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni della funzionalità epatica (vedere anche 4.4a).

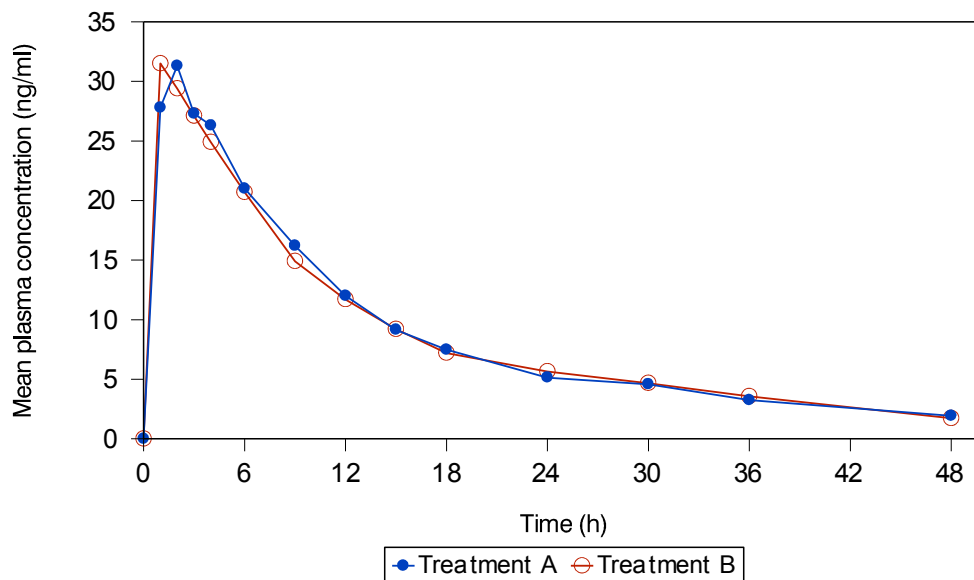
### Biodisponibilità

La biodisponibilità assoluta è quasi del 63%. Uno studio di biodisponibilità condotto nel 1997 in 28 soggetti ha dato i seguenti risultati in confronto con un preparato di riferimento:

	Test	Preparato di riferimento
Picco della concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) (ng/ml):	32.1 ± 10.8	32.4 ± 6.9
Tempo del picco della concentrazione plasmatica ( $t_{max}$ ) (hr):	2.0 ± 1.0	1.4 ± 0.7
Area sotto la curva della concentrazione-tempo ( $AUC_{0-8}$ ) (ngxh/ml):	465 ± 145	477 ± 127

I valori si riferiscono a media e intervallo di dispersione.

Andamento medio dei livelli plasmatici in confronto con un preparato di riferimento in un diagramma di concentrazione-tempo:



(Trattamento A: test)

Trattamento B: preparato di riferimento)

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità nella riproduzione non rivelano particolari pericoli per l'essere umano.

Gli studi condotti su conigli e ratti gravide a dosi giornaliere che producono concentrazioni plasmatiche di 4 e 10 volte l'esposizione umana (C<sub>max</sub> e di AUC), rispettivamente, non hanno evidenziato danni al feto. Una dose di 82 mg / kg / giorno (8 volte l'esposizione umana) è stata associata ad una ridotta sopravvivenza fetale.

Studi condotti su ratti in allattamento con una singola dose orale di doxazosina radioattiva hanno rilevato un accumulo nel latte materno con una concentrazione massima superiore di circa 20 volte alla concentrazione nel plasma materno. È stato riscontrato che la radioattività attraversa la placenta in seguito alla somministrazione orale di doxazosina marcata a ratti gravide.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

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

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

5 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare ad una temperatura inferiore a 30°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC ed alluminio, 2 x 10 compresse

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., Via S. Giuseppe 102, 21047 Saronno (VA), Italia

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

Doxazosina Aurobindo Italia 4 mg compresse – 20 compresse

AIC n. 038157020

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*



Data della prima autorizzazione: 22/02/2008  
Data del rinnovo più recente: 13/12/2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco