

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATENSIL, 2 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ATENSIL, 2 mg compresse contiene:

Principio attivo: 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

Compresse.

Compresse da 2 mg: compresse oblunghe con linea di frattura.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione essenziale.

Trattamento dei sintomi clinici associati all'Iperplasia Prostatica Benigna (IPB).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Iperensione

La dose abituale di doxazosina varia da 1 a 8 mg al giorno. La massima dose raccomandata è di 16 mg/giorno. La dose iniziale è di 1 mg prima di coricarsi, e questa dose deve essere somministrata per 1 o 2 settimane. Dopo questo periodo, la dose può essere aumentata a 2 mg una volta al giorno, per altre 1-2 settimane. Al bisogno, la dose giornaliera può essere aumentata ancora gradualmente, dopo lo stesso intervallo di tempo, a 4, 8 e 16 mg una volta al giorno, in base alla risposta del paziente.

Iperplasia prostatica benigna

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

- giorni da 1 a 8: 1 compressa di ATENSIL da 1 mg (doxazosina 1 mg) al giorno
- giorni da 9 a 14: 1 compressa di ATENSIL da 2 mg (doxazosina 2 mg) al giorno

In base ai parametri urodinamici e alla sintomatologia della IPB del paziente, questa dose può essere aumentata a 4 mg e, successivamente, fino alla massima dose raccomandata di 8 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. La doxazosina è somministrata una volta al giorno. Se si interrompe la somministrazione della doxazosina per qualche giorno, deve essere

ristabilita la dose corretta.

La dose di 1 mg può essere ottenuta dividendo in due parti la compressa da 2 mg.

Uso in pazienti anziani ed in pazienti con insufficienza renale

La farmacocinetica della doxazosina rimane invariata nei pazienti con insufficienza renale. Inoltre, non ci sono evidenze che la doxazosina aggravi l'insufficienza renale preesistente. Pertanto, si raccomanda generalmente la dose abituale. A causa della possibile comparsa di ipersensibilità in alcuni di questi pazienti, può essere necessario prestare particolare attenzione all'inizio del trattamento. La doxazosina non è dializzabile poiché è altamente legata alle proteine plasmatiche.

Uso in pazienti con insufficienza epatica

Il dosaggio deve essere aumentato con particolare prudenza nei pazienti con insufficienza epatica. Non è disponibile alcuna esperienza clinica nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere la sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Uso nei bambini

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

4.3 Controindicazioni

Doxazosina è controindicata in:

- pazienti con nota ipersensibilità alle chinazoline (ad esempio, prazosina, terazosina, doxazosina), oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti
- pazienti con storia di ipotensione ortostatica
- pazienti con iperplasia prostatica benigna e concomitante congestione del tratto urinario superiore, infezione cronica delle vie urinarie o calcoli vescicali
- durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)¹
- pazienti con ipotensione²

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 di impiego

Inizio della terapia

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

¹ esclusivamente per l'indicazione ipertensione

² esclusivamente per l'indicazione iperplasia prostatica benigna

Uso in pazienti con condizioni cardiache acute

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

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

Uso in pazienti con insufficienza epatica

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

Uso con inibitori della PDE-5

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

Uso in pazienti sottoposti a chirurgia della cataratta

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

ATENSIL contiene lattosio. Pazienti con malattie ereditarie rare come intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 e doxazosina può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

L'esperienza clinica ha dimostrato che la somministrazione di doxazosina nelle formulazioni standard non comporta interazioni con diuretici tiazidici, furosemide, beta-bloccanti, FANS,

antibiotici, ipoglicemizzanti orali, agenti uricosurici e anticoagulanti. Tuttavia, non sono disponibili dati provenienti da studi di interazione farmacologica.

Doxazosina potenzia l'azione ipotensiva di altri alfa-bloccanti e di altri antipertensivi.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per l'indicazione di ipertensione:

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

Allattamento

In alternativa, le madri devono interrompere l'allattamento quando il trattamento con doxazosina è necessario (vedere la sezione 5.3: Dati preclinici di sicurezza).

Doxazosina è controindicata durante l'allattamento poiché 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.

Per l'indicazione iperplasia prostatica benigna

Questa sezione non è applicabile.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con ATENSIL con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione Organo-Sistemica	Frequenza	Effetti indesiderati
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune	Infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto raro	Leucopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema</i>	Non comune	Ipersensibilità al farmaco

<i>immunitario</i>		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non comune	Gotta, aumento dell'appetito, anoressia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non comune	Agitazione, depressione, ansia, insonnia, nervosismo
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto raro	Vertigine posizionale, parestesia
	Comune	Vertigini, sonnolenza, cefalea
	Non comune	Accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore
<i>Patologie dell'occhio</i>	Molto raro	Visione offuscata
	Non noto	Introperative floppy iris syndrome IRIS (vedi 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, aritmie cardiache
<i>Patologie vascolari</i>	Comune	Ipotensione, ipotensione posturale
	Molto raro	Vampate di calore
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Bronchite, tosse, dispnea, rinite
	Non comune	Epistassi
	Molto raro	Broncospasmo
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Dolore addominale, dispepsia, secchezza delle fauci, nausea
	Non comune	Costipazione, flatulenza, vomito, gastroenterite, diarrea
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non comune	Reperti anormali degli enzimi e della funzionalità epatica
	Molto raro	Colestasi, epatite, ittero
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Prurito
	Non comune	Eruzione cutanea
	Molto raro	Orticaria, alopecia, porpora
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Dolore lombare, mialgia
	Non comune	Artralgia
	Raro	Crampi muscolari, debolezza muscolare
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	Comune	Cistite, incontinenza urinaria
	Non comune	Disuria, minzione frequente, ematuria, poliuria
	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 noto	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 del viso
	Molto raro	Affaticamento, malessere
<i>Esami diagnostici</i>	Non comune	Aumento di peso

4.9 Sovradosaggio

Se il sovradosaggio dovesse provocare ipotensione, il paziente deve essere immediatamente posto in posizione supina, con la testa in giù. Nei singoli casi possono essere adottate altre misure di supporto, se ritenute appropriate. Dato che la doxazosina è altamente legata alle proteine plasmatiche, la dialisi non è indicata.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 postsinaptici. La somministrazione della doxazosina produce una significativa riduzione della pressione sanguigna conseguente alla diminuzione delle resistenze vascolari periferiche. La somministrazione una volta al giorno causa una riduzione clinicamente significativa della pressione sanguigna, che persiste per 24 ore. Dopo la somministrazione, si verifica una graduale riduzione della pressione del sangue; all'inizio del trattamento possono verificarsi effetti ortostatici. La massima riduzione della pressione sanguigna si ottiene da 2 a 6 ore circa dopo la somministrazione.

Durante il trattamento con la doxazosina nei pazienti ipertesi, la pressione sanguigna sarà uguale in posizione supina ed eretta. Durante il trattamento con la doxazosina, è stata riferita la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Contrariamente a quanto si verifica con i bloccanti non selettivi dei recettori alfa-adrenergici, non è stato osservato alcun fenomeno di tolleranza durante il trattamento a lungo termine con la doxazosina. Solo raramente sono stati osservati aumenti dell'attività della renina plasmatica e della tachicardia durante il trattamento prolungato. 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. La doxazosina aumenta la sensibilità all'insulina nei pazienti con metabolismo glucidico alterato. La somministrazione di doxazosina a pazienti con IPB sintomatica determina un miglioramento dei disturbi urodinamici. Gli studi hanno dimostrato che questo effetto è imputabile al blocco selettivo dei recettori alfa-adrenergici situati nella muscolatura liscia del collo della vescica, della vescica, della capsula prostatica e dell'uretra.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, la doxazosina è ben assorbita. I picchi plasmatici sono raggiunti dopo 2 ore e la biodisponibilità assoluta è del 63% circa. La doxazosina è altamente legata alle proteine plasmatiche (98% circa). L'eliminazione dal plasma avviene in due fasi. L'emivita terminale è di 16 - 30 ore, il che rende il farmaco adatto alla monosomministrazione giornaliera. La doxazosina è metabolizzata prevalentemente dal fegato ed è escreta principalmente per via fecale (63-65%); meno del 5% della dose è escreta come doxazosina immodificata. La 6-idrossidoxazosina è un bloccante potente e selettivo dei recettori alfa-adrenergici e negli esseri umani il 5% della dose orale viene convertito in questo metabolita. Questo, pertanto, contribuisce in minima misura all'effetto ipotensivo della doxazosina.

Gli studi farmacocinetici condotti negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale non hanno

mostrato differenze farmacocinetiche significative rispetto ai pazienti con funzione renale nella norma. Ci sono solo dati limitati riguardo all'uso della doxazosina nei pazienti con insufficienza epatica e agli effetti dei farmaci che notoriamente influenzano il metabolismo epatico (ad es., cimetidina). In uno studio clinico su 12 pazienti con insufficienza epatica lieve, la somministrazione di una dose orale unica di doxazosina ha determinato un aumento dell'area sottesa alla curva concentrazione-tempo (AUC) del 43% e una riduzione della clearance del 40%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

Doxazosina si accumula nel latte materno di ratte. Non ci sono informazioni circa l'escrezione del farmaco nel latte materno delle donne. In alternativa, l'uso della doxazosina è controindicato durante l'allattamento.

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 a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC /alluminio, 3 x 10 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biomedica Foscoma Group S.p.A.
Via degli Uffici del Vicario, 49
00186 Roma – (Italia)

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

ATENSIL 2 mg 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al – 038319012/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18 Giugno 2008 (Gazzetta Ufficiale n° 147 del 25 Giugno 2008)

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 Maggio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATENSIL, 4 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ATENSIL, 4 mg compresse contiene:

Principio attivo: 4,85 mg di doxazosina mesilato, equivalente a 4 mg di doxazosina

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse da 4 mg: compresse oblunghe con linea di frattura.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione essenziale.

Trattamento dei sintomi clinici associati all'Iperplasia Prostatica Benigna (IPB).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Iperensione

La dose abituale di doxazosina varia da 1 a 8 mg al giorno. La massima dose raccomandata è di 16 mg/giorno. La dose iniziale è di 1 mg prima di coricarsi, e questa dose deve essere somministrata per 1 o 2 settimane. Dopo questo periodo, la dose può essere aumentata a 2 mg una volta al giorno, per altre 1-2 settimane. Al bisogno, la dose giornaliera può essere aumentata ancora gradualmente, dopo lo stesso intervallo di tempo, a 4, 8 e 16 mg una volta al giorno, in base alla risposta del paziente.

Iperplasia prostatica benigna

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

- giorni da 1 a 8: 1 compressa di ATENSIL da 1 mg (doxazosina 1 mg) al giorno
- giorni da 9 a 14: 1 compressa di ATENSIL da 2 mg (doxazosina 2 mg) al giorno

In base ai parametri urodinamici e alla sintomatologia della IPB del paziente, questa dose può essere aumentata a 4 mg e, successivamente, fino alla massima dose raccomandata di 8 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. La doxazosina è somministrata una volta al giorno. Se si interrompe la somministrazione della doxazosina per qualche giorno, deve essere

ristabilita la dose corretta.

La dose di 1 mg può essere ottenuta dividendo in due parti la compressa da 2 mg.

Uso in pazienti anziani ed in pazienti con insufficienza renale

La farmacocinetica della doxazosina rimane invariata nei pazienti con insufficienza renale. Inoltre, non ci sono evidenze che la doxazosina aggravi l'insufficienza renale preesistente. Pertanto, si raccomanda generalmente la dose abituale. A causa della possibile comparsa di ipersensibilità in alcuni di questi pazienti, può essere necessario prestare particolare attenzione all'inizio del trattamento. La doxazosina non è dializzabile poiché è altamente legata alle proteine plasmatiche.

Uso in pazienti con insufficienza epatica

Il dosaggio deve essere aumentato con particolare prudenza nei pazienti con insufficienza epatica. Non è disponibile alcuna esperienza clinica nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere la sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Uso nei bambini

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

4.3 Controindicazioni

Doxazosina è controindicata in:

- pazienti con nota ipersensibilità alle chinazoline (ad esempio, prazosina, terazosina, doxazosina), oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti
- pazienti con storia di ipotensione ortostatica
- pazienti con iperplasia prostatica benigna e concomitante congestione del tratto urinario superiore, infezione cronica delle vie urinarie o calcoli vescicali
- durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)¹
- pazienti con ipotensione²

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 di impiego

Inizio della terapia

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

¹ esclusivamente per l'indicazione ipertensione

² esclusivamente per l'indicazione iperplasia prostatica benigna

Uso in pazienti con condizioni cardiache acute

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

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

Uso in pazienti con insufficienza epatica

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

Uso con inibitori della PDE-5

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

Uso in pazienti sottoposti a chirurgia della cataratta

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

ATENSIL contiene lattosio. Pazienti con malattie ereditarie rare come intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 e doxazosina può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

L'esperienza clinica ha dimostrato che la somministrazione di doxazosina nelle formulazioni standard non comporta interazioni con diuretici tiazidici, furosemide, beta-bloccanti, FANS,

antibiotici, ipoglicemizzanti orali, agenti uricosurici e anticoagulanti. Tuttavia, non sono disponibili dati provenienti da studi di interazione farmacologica.

Doxazosina potenzia l'azione ipotensiva di altri alfa-bloccanti e di altri antipertensivi.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per l'indicazione di ipertensione:

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

Allattamento

In alternativa, le madri devono interrompere l'allattamento quando il trattamento con doxazosina è necessario (vedere la sezione 5.3: Dati preclinici di sicurezza).

Doxazosina è controindicata durante l'allattamento poiché 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.

Per l'indicazione iperplasia prostatica benigna

Questa sezione non è applicabile.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con ATENSIL con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione Organo-Sistemica	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema	Non comune	Ipersensibilità al farmaco

<i>immunitario</i>		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non comune	Gotta, aumento dell'appetito, anoressia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non comune	Agitazione, depressione, ansia, insonnia, nervosismo
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto raro	Vertigine posizionale, parestesia
	Comune	Vertigini, sonnolenza, cefalea
	Non comune	Accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore
<i>Patologie dell'occhio</i>	Molto raro	Visione offuscata
	Non noto	Introperative floppy iris syndrome IRIS (vedi 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, aritmie cardiache
<i>Patologie vascolari</i>	Comune	Ipotensione, ipotensione posturale
	Molto raro	Vampate di calore
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Bronchite, tosse, dispnea, rinite
	Non comune	Epistassi
	Molto raro	Broncospasmo
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Dolore addominale, dispepsia, secchezza delle fauci, nausea
	Non comune	Costipazione, flatulenza, vomito, gastroenterite, diarrea
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non comune	Reperti anormali degli enzimi e della funzionalità epatica
	Molto raro	Colestasi, epatite, ittero
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Prurito
	Non comune	Eruzione cutanea
	Molto raro	Orticaria, alopecia, porpora
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Dolore lombare, mialgia
	Non comune	Artralgia
	Raro	Crampi muscolari, debolezza muscolare
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	Comune	Cistite, incontinenza urinaria
	Non comune	Disuria, minzione frequente, ematuria, poliuria
	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 noto	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 del viso
	Molto raro	Affaticamento, malessere
<i>Esami diagnostici</i>	Non comune	Aumento di peso

4.9 Sovradosaggio

Se il sovradosaggio dovesse provocare ipotensione, il paziente deve essere immediatamente posto in posizione supina, con la testa in giù. Nei singoli casi possono essere adottate altre misure di supporto, se ritenute appropriate. Dato che la doxazosina è altamente legata alle proteine plasmatiche, la dialisi non è indicata.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 postsinaptici. La somministrazione della doxazosina produce una significativa riduzione della pressione sanguigna conseguente alla diminuzione delle resistenze vascolari periferiche. La somministrazione una volta al giorno causa una riduzione clinicamente significativa della pressione sanguigna, che persiste per 24 ore. Dopo la somministrazione, si verifica una graduale riduzione della pressione del sangue; all'inizio del trattamento possono verificarsi effetti ortostatici. La massima riduzione della pressione sanguigna si ottiene da 2 a 6 ore circa dopo la somministrazione.

Durante il trattamento con la doxazosina nei pazienti ipertesi, la pressione sanguigna sarà uguale in posizione supina ed eretta. Durante il trattamento con la doxazosina, è stata riferita la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Contrariamente a quanto si verifica con i bloccanti non selettivi dei recettori alfa-adrenergici, non è stato osservato alcun fenomeno di tolleranza durante il trattamento a lungo termine con la doxazosina. Solo raramente sono stati osservati aumenti dell'attività della renina plasmatica e della tachicardia durante il trattamento prolungato. 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. La doxazosina aumenta la sensibilità all'insulina nei pazienti con metabolismo glucidico alterato. La somministrazione di doxazosina a pazienti con IPB sintomatica determina un miglioramento dei disturbi urodinamici. Gli studi hanno dimostrato che questo effetto è imputabile al blocco selettivo dei recettori alfa-adrenergici situati nella muscolatura liscia del collo della vescica, della vescica, della capsula prostatica e dell'uretra.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, la doxazosina è ben assorbita. I picchi plasmatici sono raggiunti dopo 2 ore e la biodisponibilità assoluta è del 63% circa. La doxazosina è altamente legata alle proteine plasmatiche (98% circa). L'eliminazione dal plasma avviene in due fasi. L'emivita terminale è di 16 - 30 ore, il che rende il farmaco adatto alla monosomministrazione giornaliera. La doxazosina è metabolizzata prevalentemente dal fegato ed è escreta principalmente per via fecale (63-65%); meno del 5% della dose è escreta come doxazosina immodificata. La 6-idrossidoxazosina è un bloccante potente e selettivo dei recettori alfa-adrenergici e negli esseri umani il 5% della dose orale viene convertito in questo metabolita. Questo, pertanto, contribuisce in minima misura all'effetto ipotensivo della doxazosina.

Gli studi farmacocinetici condotti negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale non hanno

mostrato differenze farmacocinetiche significative rispetto ai pazienti con funzione renale nella norma. Ci sono solo dati limitati riguardo all'uso della doxazosina nei pazienti con insufficienza epatica e agli effetti dei farmaci che notoriamente influenzano il metabolismo epatico (ad es., cimetidina). In uno studio clinico su 12 pazienti con insufficienza epatica lieve, la somministrazione di una dose orale unica di doxazosina ha determinato un aumento dell'area sottesa alla curva concentrazione-tempo (AUC) del 43% e una riduzione della clearance del 40%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

Doxazosina si accumula nel latte materno di ratte. Non ci sono informazioni circa l'escrezione del farmaco nel latte materno delle donne. In alternativa, l'uso della doxazosina è controindicato durante l'allattamento.

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 a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC /alluminio, 2 x 10 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biomedica Foscama Group S.p.A.
Via degli Uffici del Vicario, 49
00186 Roma – (Italia)

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

ATENSIL 4 mg 20 compresse in blister PVC/PVDC/Al – 038319024/M

10. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18 Giugno 2008 (Gazzetta Ufficiale n° 147 del 25 Giugno 2008)

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 Maggio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco