

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 Denominazione della specialità medicinale

CHIARIDOXINA 2 mg compresse

CHIARIDOXINA 4 mg compresse

2 Composizione qualitativa e quantitativa

CHIARIDOXINA 2 mg compresse

Una compressa divisibile contiene:

doxazosina mesilato mg 2,43 (pari a doxazosina base mg 2)

CHIARIDOXINA 4 mg compresse

Una compressa divisibile contiene:

doxazosina mesilato mg 4,85 (pari a doxazosina base mg 4)

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1.

3 Forma farmaceutica

Compresse divisibili.

4 Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione arteriosa essenziale.

CHIARIDOXINA è indicato nel trattamento dei sintomi clinici associati alla iperplasia prostatica benigna (IPB).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte in monosomministrazione giornaliera con una quantità sufficiente di acqua. La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico.

Iperensione arteriosa

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

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

Iperplasia prostatica benigna

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

giorni da 1 a 8: 1 mg al giorno (1/2 compressa di CHIARIDOXINA da 2 mg)

giorni da 9 a 14: 2 mg al giorno (1 compressa di CHIARIDOXINA da 2 mg)

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

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

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

CHIARIDOXINA deve essere usato in monosomministrazione giornaliera.

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

Pazienti anziani e pazienti con insufficienza renale:

la farmacocinetica della doxazosina rimane invariata nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale.

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

Pazienti con insufficienza epatica:

il dosaggio deve essere aumentato con particolare prudenza nei pazienti con insufficienza epatica. Non è disponibile alcuna esperienza clinica nei pazienti con insufficienza epatica severa (vedere la sezione 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

Bambini:

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

4.3 Controindicazioni

CHIARIDOXINA è controindicato

- 1) nei pazienti con ipersensibilità nota ai chinazolinici (ad es. prazosina, terazosina, doxazosina), o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- 2) nei pazienti con storia di ipotensione ortostatica
- 3) nei pazienti con iperplasia prostatica benigna (IPB) e concomitante ostruzione del tratto urinario superiore, infezione cronica delle vie urinarie o calcoli alla vescica
- 4) durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)¹
- 5) nei pazienti con ipotensione²

Doxazosina in monoterapia è controindicata nei pazienti che presentano vescica iperattiva o 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, i pazienti possono manifestare ipotensione posturale caratterizzata da capogiri e debolezza o più raramente da perdita di coscienza (sincope), in particolare all'inizio del trattamento. Pertanto, è buona pratica medica controllare la pressione sanguigna all'inizio del trattamento per ridurre al minimo i possibili effetti posturali. Il paziente deve essere avvisato di evitare situazioni che possono comportare infortuni a causa di capogiri o debolezza nelle prime fasi della terapia con doxazosina.

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

Uso in pazienti che presentano condizioni cardiache acute: come con tutti gli agenti antipertensivi vasodilatatori, è buona pratica medica prestare particolare attenzione nella somministrazione di doxazosina ai pazienti che presentano le seguenti condizioni cardiache acute:

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

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

Uso nei pazienti con compromissione epatica: come tutti gli altri farmaci interamente metabolizzati dal fegato, CHIARIDOXINA deve essere somministrata con particolare cautela ai pazienti che presentano evidenze di compromissione della funzione epatica. Non essendo disponibili dati clinici in pazienti con insufficienza epatica grave, l'uso in questi pazienti non è raccomandato.

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

¹ solo per l'indicazione di ipertensione

² per l'indicazione di iperplasia prostatica benigna

Questo medicinale contiene lattosio, pertanto, i pazienti con malattie ereditarie rare come l'intolleranza al galattosio, la carenza di Lapp lattasi o la sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono usare questo medicinale.

Doxazosina deve essere usato con prudenza nei pazienti con neuropatia diabetica autonoma.

Uso con inibitori della PDE-5: la somministrazione concomitante di doxazosina con inibitori della fosfodiesterasi-5 (ad es. sildenafil, tadalafil e vardenafil) deve essere effettuata con cautela poiché entrambi i medicinali hanno effetti vasodilatatori e possono causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Per ridurre il rischio di ipotensione ortostatica, si raccomanda di iniziare il trattamento con l'inibitore della PDE-5 solo se il paziente è emodinamicamente stabilizzato con la terapia con l'alfa-bloccante. Inoltre si raccomanda di iniziare il trattamento con gli inibitori della PDE-5 con la più bassa dose possibile e di rispettare l'intervallo di 6 ore dall'assunzione di doxazosina. Non sono stati condotti studi con le formulazioni a rilascio prolungato di doxazosina.

Uso in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia della cataratta: durante interventi di chirurgia della cataratta alcuni pazienti, precedentemente trattati o in trattamento con tamsulosina, hanno manifestato la sindrome dell'iride a bandiera (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome, una variante della sindrome della piccola pupilla). Si sono verificati casi isolati con altri antagonisti alfa-1 adrenergici e non può essere esclusa la possibilità di un effetto di classe. Poiché 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.

Bambini

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di doxazosina ed un inibitore della PDE-5 può comportare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso). Non sono stati condotti studi con le formulazioni a rilascio prolungato di doxazosina.

Doxazosina è in gran parte (98%) legata alle proteine plasmatiche. Dati *in vitro* sul plasma umano indicano che doxazosina non interferisce con il legame proteico di digossina, warfarin, fenitoina o indometacina.

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

La doxazosina potenzia l'attività di riduzione della pressione sanguigna degli altri alfa-bloccanti e degli altri antipertensivi. L'effetto ipotensivo può essere più intenso se doxazosina è usato in concomitanza con farmaci vasodilatatori e nitrati.

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

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

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

4.6 Fertilità, Gravidanza ed Allattamento

Gravidanza

Per l'indicazione di ipertensione:

La sicurezza di doxazosina durante la gravidanza non è stata stabilita poiché non sono stati condotti studi adeguati o ben controllati su donna in gravidanza. Pertanto, durante la gravidanza, doxazosina deve essere utilizzata solo se, il potenziale beneficio superi il rischio. Sebbene non siano stati notati effetti teratogeni negli studi condotti sugli animali, a dosaggi molto alti è stata osservata negli animali una ridotta sopravvivenza fetale (vedere paragrafo 5.3: Dati preclinici di sicurezza).

Allattamento

La doxazosina è controindicata durante l'allattamento poiché il farmaco si accumula nel latte dei ratti che allattano e non vi sono informazioni circa l'escrezione del farmaco nel latte di donne che allattano. In alternativa, le madri devono interrompere l'allattamento nel caso in cui il trattamento con doxazosina sia necessario (vedere paragrafo 5.3: Dati preclinici di sicurezza).

Per l'indicazione dell'iperplasia prostatica benigna: questo paragrafo non è applicabile.

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

La capacità di intraprendere attività come l'uso di macchinari e la guida di autoveicoli può essere compromessa, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderabili sono stati osservati e riportati durante il trattamento con doxazosina 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 per Sistemi e Organi	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 ($< 1/10.000$)	Non noto
Infezioni e infestazioni		Infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario				
Patologie del sistema emolinfopoietico					Leucopenia, trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica da farmaco			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Gotta, aumento dell'appetito, anoressia, ipokaliemia, arsuria	ipoglicemia		
Disturbi psichiatrici		Eiaculazione ritardata	Agitazione, depressione, ansia, insonnia, nervosismo, sogni irrequieti, amnesia, labilità emotiva			
Patologie del sistema nervoso		Sonnolenza, capogiri, cefalea	Ictus cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore		Capogiri di tipo posturale, parestesia	
Patologie dell'occhio		Disturbi dell'accomodazione visiva	Lacrimazione anomala, fotofobia	congiuntivite	Offuscamento della vista	Sindrome dell'Iride a bandiera (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	Tinnito			

Patologie cardiache		Palpitazioni, tachicardia, edema	Angina pectoris, infarto del miocardio		Bradycardia, aritmia cardiaca	
Patologie vascolari		Ipotensione, ipotensione posturale	Ischemia periferica		Vampate di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Bronchite, tosse, dispnea, rinite	Epistassi, mal di gola	Edema della laringe	broncospasmo	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, dispepsia, secchezza della bocca, nausea	Stipsi, flatulenza, vomito, gastroenterite, diarrea			
Patologie epatobiliari			Risultati anormali dei test di funzionalità epatica		Colestasi, epatite, ittero	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	Rash cutaneo	Sudorazione	Orticaria, alopecia, porpora	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mal di schiena, mialgia	Artralgia, rigidità muscolare	Crampi muscolari, debolezza muscolare		
Patologie renali e urinarie		Cistite, incontinenza urinaria	Disuria, frequente necessità di urinare, ematuria	Poliuria	Aumento della diuresi, disturbi della minzione, nicturia	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Impotenza		Ginecomastia, priapismo	Eiaculazione retrograda
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, dolore toracico, sintomi simil-influenzali, edema periferico	Dolore, edema facciale, arrossamento del volto, brividi, febbre, pallore, alterazione del gusto	Riduzione della temperatura corporea negli anziani	Affaticamento, malessere	
Esami diagnostici			Incremento ponderale			

4.9 Sovradosaggio

Qualora il sovradosaggio porti ad ipotensione, il paziente deve essere immediatamente posto supino con la testa in posizione declive., Altre misure di supporto devono essere intraprese in rapporto al singolo caso. Poiché la doxazosina è altamente legata alle proteine plasmatiche, la dialisi non è indicata.

Se la misura intrapresa non è sufficiente, lo shock deve essere inizialmente trattato con un espansore di volume. In seguito, se necessario, deve essere usato un farmaco vasopressore. La funzionalità renale deve essere monitorata e supportata al bisogno.

5 Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC:

C02CA04 (antipertensivi, bloccanti dei recettori alfa-adrenergici)
G04CA (urologici, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici)

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

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

Gli studi clinici hanno dimostrato che doxazosina causa una piccola riduzione delle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi, colesterolo totale e frazione LDL. È stato riportato un lieve aumento del rapporto HDL/colesterolo totale (dal 4 al 13% circa del valore iniziale). La rilevanza clinica di questi risultati resta da stabilire. La doxazosina aumenta la sensibilità all'insulina nei pazienti con metabolismo glucidico alterato. La somministrazione di doxazosina a pazienti con IPB sintomatica risulta in un miglioramento dei disturbi urodinamici. Gli studi hanno dimostrato che questo effetto è imputabile al blocco selettivo dei recettori alfa-adrenergici situati nella muscolatura liscia del collo della vescica, della vescica, della capsula prostatica e dell'uretra.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6 Informazioni farmaceutiche

6.1 Eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

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

Astuccio contenente 30 compresse divisibili da 2 mg in blister.

Astuccio contenente 20 compresse divisibili da 4 mg in blister.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna.

7 Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

DYMALIFE PHARMACEUTICAL S.R.L.- VIA BAGNULO 95, 80063 - PIANO DI SORRENTO - NAPOLI (NA).

8 Numero di autorizzazione all'immissione in commercio

CHIARIDOXINA "2 mg compresse" 30 compresse divisibili AIC 037247057

CHIARIDOXINA "4 mg compresse" 20 compresse divisibili AIC 037247069

9 Data di prima autorizzazione o rinnovo

30/07/07

10 Data di revisione del testo

24/03/2012