

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BENUR 2 mg compresse
BENUR 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

BENUR 2 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

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

BENUR 4 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

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

Eccipienti con effetti noti: lattosio e sodio.

Benur 2 mg contiene: lattosio (40 mg/compressa) e sodio (0,06 mg/compressa).

Benur 4 mg contiene: lattosio (80 mg/compressa) e sodio (0,12 mg/compressa).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BENUR (doxazosina) è indicato nel trattamento delle ostruzioni del flusso urinario e dei sintomi associati all'ipertrofia prostatica benigna (IPB). Può essere usato nei pazienti affetti da IPB sia ipertesi che normotesi. Le alterazioni pressorie nei pazienti normotesi affetti da IPB in trattamento con BENUR (doxazosina) non sono clinicamente significative. Nei pazienti con ipertensione e IPB entrambe le condizioni sono state efficacemente trattate mediante monoterapia a base di BENUR (doxazosina).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

BENUR (doxazosina) può essere somministrato indifferentemente al mattino o alla sera.

BENUR (doxazosina) va usato in monosomministrazione giornaliera: la dose iniziale raccomandata è di 1 mg (per questa posologia si utilizzano le compresse divisibili da 2 mg) al fine di ridurre al minimo i rischi potenziali di ipotensione e/o sincope. A seconda dell'urodinamica del paziente e della sintomatologia della IPB la dose può essere portata a 2 mg dopo 1 o 2 settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.4) e successivamente a 4 e 8 mg sempre dopo lo stesso intervallo di tempo. Il dosaggio medio è 2-4 mg/die; la massima dose raccomandata è 8 mg/die.

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

Compromissione renale

Poiché la farmacocinetica di BENUR (doxazosina) non varia in pazienti con insufficienza renale né il farmaco aggrava alterazioni della funzionalità renale preesistenti, la posologia rimane invariata in questo tipo di pazienti.

Compromissione epatica: vedere paragrafo 4.4

Anziani: stessa posologia dell'adulto.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di BENUR (doxazosina) nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

4.3 Controindicazioni

La doxazosina è controindicata in:

- 1) pazienti con ipersensibilità nota alle chinazoline (per esempio: prazosina, terazosina, doxazosina), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- 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) 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 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), in particolare 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.

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

Uso in pazienti con patologie 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, BENUR (doxazosina) deve essere somministrato 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 la doxazosina è somministrata in concomitanza con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5) (come sildenafil, tadalafil e 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 PDE-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. Non sono stati condotti studi con doxazosina in formulazioni a rilascio prolungato.

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.

Priapismo

Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati erezioni prolungate e priapismo con alfa-1 bloccanti, compresa la doxazosina. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, potrebbe provocare un danno ai tessuti del pene e la perdita permanente della potenza pertanto, il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico.

Screening per il carcinoma prostatico: il carcinoma prostatico può causare molti dei sintomi associati all'ipertrofia prostatica benigna (IPB) e le due condizioni possono coesistere. Di conseguenza si deve escludere una diagnosi di carcinoma prostatico prima di instaurare la terapia con doxazosina per il trattamento dei sintomi dell'IPB

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di doxazosina con un inibitore PDE-5 può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati condotti studi con doxazosina in formulazioni a rilascio prolungato.

La maggior parte (98%) della doxazosina plasmatica è legata 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.

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

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

La doxazosina potenzia l'azione ipotensiva di altri alfa-bloccanti e di altri antiipertensivi.

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 Cmax media e dell'emivita media di doxazosina. L'aumento del 10% dell'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

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 con doxazosina.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con doxazosina con le seguenti frequenze: 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	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 ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario				
Patologie del sistema emolinfopoietico				Leucopenia, trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità al farmaco			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Gotta, aumento dell'appetito, anoressia			
Disturbi psichiatrici		Agitazione, depressione, ansia, insonnia,			

		nervosismo			
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, vertigini, cefalea	Accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore		Vertigine posizionale, parestesia	
Patologie dell'occhio				Visione offuscata	Intraoperative floppy iris syndrome IRIS (vedi paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Tinnito			
Patologie cardiache	Palpitazioni, tachicardia	Angina pectoris, infarto del miocardio		Bradicardia, aritmie cardiache	
Patologie vascolari	Ipotensione, ipotensione posturale			Vampate di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite, tosse, dispnea, rinite	Epistassi		Broncospasmo	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, dispepsia, secchezza delle fauci, nausea	Costipazione, flatulenza, vomito, diarrea, gastroenterite			
Patologie epatobiliari		Reperti anormali degli enzimi e della funzionalità epatica		Colestasi, epatite, ittero,	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Rash cutanei		Orticaria, alopecia, porpora	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore lombare, mialgia	Artralgia	Crampi muscolari, debolezza muscolare		
Patologie renali ed urinarie	Cistite, incontinenza urinaria	Disuria, minzione frequente, 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,	Dolore, edema del viso		Affaticamento, malessere	

	edema periferico				
Esami diagnostici		Aumento di peso			

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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.

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.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici prostatici – **Codice ATC:** G04BX49

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

La somministrazione di BENUR (doxazosina) ai pazienti affetti da IPB porta ad un miglioramento significativo dell'urodinamica e dei sintomi. Si ritiene che questo effetto sull'IPB sia dovuto al blocco selettivo dei recettori alfa adrenergici situati nello stroma muscolare prostatico, nella capsula e nel collo della vescica.

BENUR (doxazosina) induce positivi effetti sui lipidi sierici, consistenti in un aumento significativo del rapporto colesterolo HDL/colesterolo totale. Determina inoltre una favorevole riduzione dei trigliceridi e del colesterolo totale e aumenta la sensibilità all'insulina in pazienti diabetici.

E' stato osservato un miglioramento della funzione sessuale in pazienti sofferenti di ipertrofia prostatica benigna con disfunzione erettile, probabilmente in relazione ad un'inibizione dei recettori che controllano il deflusso sanguigno dei corpi cavernosi e la susseguente detumescenza peniena; tale fenomeno è stato osservato anche in pazienti ipertesi.

E' stato dimostrato che BENUR (doxazosina) è un efficace antagonista del sottotipo 1A del recettore alfa-1 adrenergico, che rappresenta più del 70% dei sottotipi recettoriali alfa-1 presenti nella prostata. Ciò spiega l'efficacia del farmaco nei pazienti affetti da IPB.

BENUR (doxazosina) ha dimostrato efficacia e tollerabilità prolungate (es. fino a 48 mesi) nel trattamento a lungo termine dell'IPB.

BENUR (doxazosina) non ha dimostrato di possedere effetti metabolici negativi per cui può essere somministrato in pazienti con asma, diabete, gotta, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e negli anziani.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A dosi terapeutiche, BENUR (doxazosina) viene ben assorbito dopo somministrazione orale con picco plasmatico a circa 2 ore dalla somministrazione stessa.

Biotrasformazione/eliminazione

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

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

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

Come con tutti i farmaci interamente metabolizzati dal fegato, in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica BENUR (doxazosina) deve essere somministrato con cautela (Vedere paragrafo 4.4).

Il 98% circa della doxazosina è legata alle proteine plasmatiche.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tollerabilità gastrointestinale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC-PVDC/Alluminio opacizzato con biossido di titanio.
Astuccio contenente 30 compresse divisibili da 2 mg in blister.
Astuccio contenente 20 compresse divisibili da 4 mg in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatrix Pharma S.r.l.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BENUR 2 mg compresse divisibili – AIC n. 029467014

BENUR 4 mg compresse divisibili – AIC n. 029467026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Settembre 1995 / Settembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO