

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione della specialità medicinale

NORADOX 2 mg compresse

NORADOX 4 mg compresse

2. Composizione qualitativa e quantitativa

NORADOX 2 mg compresse

Una compressa divisibile contiene: Doxazosina mesilato mg 2,43 (pari a doxazosina base mg 2)

NORADOX 4 mg compresse

Una compressa divisibile contiene: Doxazosina mesilato mg 4,85 (pari a doxazosina base mg 4).

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. Forma farmaceutica

Compresse divisibili.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione arteriosa essenziale.
- NORADOX è indicato nel trattamento dei sintomi associati all'ipertrofia prostatica benigna (IPB).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Ipertensione arteriosa

La dose abituale di NORADOX 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 una a due 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 NORADOX, si raccomanda il seguente schema posologico:

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

- giorni da 9 a 14: 2 mg al giorno (1 compressa di NORADOX 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 NORADOX da 4 mg) e, successivamente, alla massima dose raccomandata di 8 mg (2 compresse di NORADOX 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.

NORADOX 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.

Pazienti con insufficienza epatica

Vedere la paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso".

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di doxazosina nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

4.3 Controindicazioni

Doxazosina è controindicata in:

1. pazienti con ipersensibilità nota alle chinazoline (es. 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. durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)¹
5. pazienti con ipotensione²

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

¹Esclusivamente per l'indicazione di ipertensione

²Esclusivamente per l'indicazione di iperplasia prostatica benigna

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Inizio della terapia

In relazione alle proprietà alfa-bloccanti di 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.

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. 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.

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, 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 un inibitore della PDE-5 (fosfodiesterasi di tipo 5) (come sildenafil, tadalafil, vardenafil), indicato per la disfunzione erettile, poiché entrambi i farmaci hanno effetti vasodilatatori e ciò potrebbe causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Non sono stati condotti studi con doxazosina. La probabilità di sviluppare ipotensione sintomatica è più alta subito dopo la somministrazione dell'inibitore della PDE-5. 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. Inoltre, i medici devono consigliare ai pazienti cosa fare quando compaiono 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

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 determinare 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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di doxazosina con un inibitore PDE-5 (come sildenafil, tadalafil, vardenafil), indicato per la disfunzione erettile, può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere la paragrafo 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). 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 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, betabloccanti, FANS, antibiotici, ipoglicemizzanti orali, agenti uricosurici e anticoagulanti. Tuttavia, non sono disponibili dati provenienti da studi di interazione farmacologica.

La 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 Gravidanza ed 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

È stato dimostrato che l'escrezione della doxazosina nel latte materno è molto bassa (con la corrispondente dose nel lattante inferiore all'1%), tuttavia i dati nell'uomo sono molto limitati. Il rischio per il neonato o lattante non può essere escluso pertanto la doxazosina deve essere utilizzata solo quando, secondo il parere del medico, il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

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 NORADOX 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 ($<1/10,000$).

Classificazion e organo- sistemica	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 e <1/10)	Non comune (≥1/1.000 e <1/100)	Raro (≥1/10.000 e <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non noto
Infezioni ed infestazioni		Infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario				
Patologie del sistema emolinfopoi- etico					Leucopenia e trombocito- penia	
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 cerebrovascol- are, ipoestesia, sincope, tremore		Vertigine posizionale, parestesia	
Patologie dell'occhio					Visione offuscata,	Introperati- ve floppy iris syndrome IRIS (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio		Vertigini	Tinnito			
Patologie cardiache		Palpitazioni, tachicardia	Angina pectoris, infarto del miocardio		Bradycardia , aritmie cardiache	
Patologie vascolari		Ipotensione, ipotensione posturale			Vampate di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Bronchite, tosse, dispnea, rinite	Epistassi		Broncospas- mo	
Patologie gastrointestin- ali		Dolore addominale, dispepsia, secchezza delle fauci, nausea	Costipazione, flatulenza, vomito, diarrea, gastroenterite			
Patologie epatobiliari			Reperti anormali degli		Colestasi, epatite,	

			enzimi e della funzionalità epatica		ittero	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	Rash cutanei		Orticaria alopecia, porpora	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Dolore lombare, mialgia	Artralgia	Crampi muscolari, debolezza muscolare		
Patologie renali e 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 (brividi, febbre, pallore), edema periferico,	Dolore, edema/edema del viso		Affaticamento, malessere	
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 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

Codice ATC:

C02CA04 (antipertensivi, bloccanti dei recettori alfa-adrenergici),

G04CA (urologici, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici)

La 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 doxazosina in pazienti ipertesi, riducendo le resistenze periferiche totali, determina un abbassamento clinicamente significativo della pressione arteriosa. Si ritiene che questo effetto derivi dal blocco selettivo dei recettori alfa-1 adrenergici situati nel letto vascolare.

L'azione ipotensiva del farmaco in dose unica si manifesta in modo clinicamente apprezzabile nell'intero arco delle 24 ore, con un massimo tra le 2 e le 6 ore dall'assunzione del farmaco.

Durante il trattamento con doxazosina sono state riscontrate riduzioni pressorie simili sia in clinostatismo che ortostatismo.

La riduzione della pressione successiva all'assunzione del farmaco è graduale e gli eventuali effetti ortostatici osservati nei primi giorni di terapia sono sovrapponibili a quelli dei trattamenti antiipertensivi di più largo impiego.

A differenza dei farmaci alfa-bloccanti adrenergici non selettivi, la terapia a lungo termine con doxazosina non ha mostrato di indurre tolleranza al farmaco.

Nel corso di trattamenti a lungo termine sono stati osservati solo occasionali e non significativi aumenti della renina plasmatica ed episodi di tachicardia. La doxazosina induce positivi effetti sui lipidi sierici, consistenti in un aumento significativo del rapporto colesterolo HDL/colesterolo totale e determina inoltre una favorevole riduzione dei trigliceridi e del colesterolo totale. Pertanto costituisce un vantaggio rispetto ai diuretici e ai beta-bloccanti che influenzano negativamente tali parametri.

È noto che l'ipertensione e l'aumento dei lipidi plasmatici si associano entrambi a patologia coronarica. Pertanto, l'effetto favorevole che il trattamento con doxazosina esercita oltre che sulla pressione arteriosa anche sui lipidi dovrebbe essere correlato ad una corrispondente riduzione del rischio di coronaropatia.

Il trattamento con doxazosina determina la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e inoltre potenzia la capacità dell'attivatore del plasminogeno tissutale. La doxazosina aumenta la sensibilità all'insulina in pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico.

In uno studio clinico controllato in pazienti ipertesi, la terapia con doxazosina è stata associata ad un miglioramento della disfunzione erettile. Inoltre, nei pazienti in trattamento con doxazosina è stato segnalato un minor numero di casi di disfunzione erettile rispetto ai pazienti trattati con altri antipertensivi.

Il doxazosina non ha dimostrato di possedere effetti metabolici negativi per cui può essere somministrato in pazienti asmatici, diabetici, gottosi, in quelli con disfunzione ventricolare sinistra e negli anziani.

Uno studio in vitro ha dimostrato le proprietà antiossidanti degli idrossimetaboliti 6' e 7' della doxazosina in corrispondenza di concentrazioni pari a 5 micromolare.

È stato dimostrato che la 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.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, doxazosina è ben assorbita. I picchi plasmatici sono raggiunti dopo 2 ore e la biodisponibilità assoluta è del 63% circa.

Biotrasformazione/eliminazione

L'eliminazione plasmatica è bifasica con un'emivita terminale di circa 22 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera. La doxazosina viene ampiamente metabolizzata e meno del 5% viene escreto nelle feci come farmaco immodificato. Gli studi di farmacocinetica condotti negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale non hanno mostrato differenze farmacocinetiche significative rispetto ai pazienti con funzione 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. cimetidina).

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%.

Come con tutti i farmaci interamente metabolizzati dal fegato, in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica la 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 ossidrilazione. 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 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

36 mesi.

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

Errekappa Euroterapici S.p.A., via Ciro Menotti 1/A - 20129 Milano

8 Numero di autorizzazione all'immissione in commercio

NORADOX 2 mg compresse - 30 compresse divisibili AIC 037740014
NORADOX 4 mg compresse - 20 compresse divisibili AIC 037740026

9 Data di prima autorizzazione o rinnovo

Determinazione AIFA del 09/08/2007

10 Data di revisione del testo

Agenzia Italiana del Farmaco