

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 Denominazione della specialità medicinale

DILUR 2 mg compresse

DILUR 4 mg compresse

### 2 Composizione qualitativa e quantitativa

*DILUR 2 mg compresse*

Una compressa divisibile contiene:

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

*DILUR 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

- Ipertensione arteriosa essenziale.
- DILUR è indicato nel trattamento dei sintomi clinici associati all'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.

##### Ipertensione arteriosa

La dose abituale di DILUR 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 DILUR, si raccomanda il seguente schema posologico:

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

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

DILUR 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).

#### Popolazione pediatrica

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

### **4.3 Controindicazioni**

Doxazosina è controindicata in:

- pazienti con ipersensibilità nota alle chinazoline (es. prazosina, terazosina, doxazosina) o a 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
- allattamento (vedere paragrafo 4.6)<sup>1</sup>
- pazienti con ipotensione<sup>2</sup>.

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 per l'uso**

Inizio della terapia o aumento del dosaggio: 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 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.

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 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 conseguente 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.

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

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

<sup>1</sup> Esclusivamente per l'indicazione di ipertensione

<sup>2</sup> Esclusivamente per l'indicazione di iperplasia prostatica benigna

ridotta. Poiché non è disponibile alcuna esperienza clinica nei pazienti con insufficienza epatica severa, l'uso di doxazosina in questi pazienti non è raccomandato.

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

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: 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. 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 l'inibitore 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. 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.

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

La somministrazione concomitante di doxazosina con un inibitore della PDE-5 (come sildenafil, tadalafil, vardenafil), può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere la sezione 4.4 Avvertenze speciali 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.

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'effetto ipotensivo di altri alfa-bloccanti e di 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, efedrina, adrenalina, metaraminolo e fenilefrina sulla pressione arteriosa e sui vasi sanguigni.

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

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% 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 ed allattamento

##### Indicazione ipertensione arteriosa essenziale

Uso durante la gravidanza: La sicurezza di doxazosina durante la gravidanza non è stata stabilita poiché non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza. Di conseguenza, durante la gravidanza, doxazosina deve essere utilizzata solo se, a giudizio del medico, i benefici potenziali superino i possibili rischi. Sebbene non siano stati osservati effetti teratogeni negli esperimenti sugli animali, una ridotta sopravvivenza fetale è stata osservata negli animali a dosi estremamente elevate.

Uso durante l'allattamento: Doxazosina è controindicata durante l'allattamento in quanto il farmaco si accumula nel latte prodotto da ratti femmina e non vi è alcuna informazione circa l'escrezione del farmaco nel latte di donne in allattamento.

In alternativa, le madri devono interrompere l'allattamento quando il trattamento con doxazosina è necessario.

#### 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

Gli effetti indesiderati sono imputabili principalmente alle proprietà farmacologiche del medicinale. Tali effetti sono per la maggior parte transitori e sono stati tollerati durante il trattamento prolungato.

I seguenti effetti indesiderati 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 ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ).

Classificazione organo-sistemica	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100$ , $<1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1000$ , $<1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ , $<1/1000$ )	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			

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Gotta, aumento dell'appetito, anoressia, ipokaliemia, arsuria	Ipoglicemia		
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Eiaculazione ritardata, apatia	Agitazione, depressione, ansia, insonnia, nervosismo, sogni irrequieti, amnesia, labilità emotiva			
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Sonnolenza, vertigini, cefalea	Accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore, rigidità muscolare		Vertigine posizionale, parestesia	
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbi dell'accomodazione visiva	Lacrimazione anomala, fotofobia		Visione offuscata, congiuntivite	Intra-operative floppy iris syndrome IRIS (vedi par. 4.4)
<b>Patologie dell'orecchio</b>		Vertigini	Tinnito			
<b>Patologie cardiache</b>		Palpitazioni, tachicardia, edema	Angina pectoris, infarto del miocardio		Bradicardia, aritmie e cardiache	
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione, ipotensione posturale, capogiri	Ischemia periferica	Disturbi cerebrovascolari	Vampate di calore	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Bronchite, tosse, dispnea, rinite, naso chiuso	Epistassi, mal di gola	Edema della laringe	Broncospasmo	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Dolore addominale, dispepsia, secchezza delle fauci, nausea	Costipazione, flatulenza, vomito, diarrea, gastroenterite			
<b>Patologie epatobiliari</b>			Reperti anormali degli enzimi e della funzionalità epatica		Colestasi, epatite, ittero	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Prurito	Rash cutanei	Sudorazione	Orticaria, alopecia, porpora	
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del</b>		Dolore lombare, mialgia	Artralgia, rigidità muscolare	Crampi muscolari, debolezza		

<b>tessuto connettivo</b>				muscolare		
<b>Patologie renali ed urinarie</b>		Cistite, incontinenza urinaria	Disuria, minzione frequente, ematuria	Poliuria	Aumento della diuresi, disturbi della minzione, nicturia	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Impotenza		Ginecomastia, priapismo	Eiaculazione retrograda
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia, dolore toracico, sintomi simil-influenzali, edema periferico	Dolore, edema del viso, pallore, arrossamento del viso, alterazione del gusto, brividi, febbre	Riduzione della temperatura corporea negli anziani	Affaticamento, malessere	
<b>Esami diagnostici</b>			Aumento di peso			

#### In qualche caso

Possono verificarsi aumentati livelli plasmatici di azoto e di creatinina, riduzione degli eritrociti. Nella fase iniziale del trattamento, possono verificarsi ipotensione ortostatica e – raramente – sincopa, soprattutto ad alte dosi. Questi effetti possono comparire anche quando si riprende il trattamento dopo una breve interruzione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

Se il sovradosaggio dovesse provocare ipotensione, il paziente deve essere immediatamente posto supino, con la testa in giù.

Nei singoli casi, possono essere adottate altre misure di supporto, se ritenute appropriate.

Se queste misure fossero inadeguate, 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.

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

## **5.0 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 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 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 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 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 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%.

## 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.

## 6.0 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**

PROSPA ITALIA S.r.l.

Via Modica, 6 – 20143 Milano.

### **8 Numero di autorizzazione all'immissione in commercio**

DILUR 2 mg compresse – 30 compresse divisibili                   AIC 037243058

DILUR 4 mg compresse – 20 compresse divisibili                   AIC 037243060

### **9 Data di prima autorizzazione o rinnovo**

Determinazione AIFA del 30/7/2007.

### **10 Data di revisione del testo**