

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 Denominazione del medicinale

DOXAZOSIN ZENTIVA 2 mg compresse

2 Composizione qualitativa e quantitativa

Le compresse Doxazosin Zentiva 2 mg contengono ciascuna 2,43 mg di doxazosin mesilato, equivalente a 2 mg di doxazosin.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato.

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

3 Forma farmaceutica

Compresse

Compresse non rivestite, biconvesse, inodori, rosa-arancio chiaro, incise da una linea su entrambi i lati e da "DZS2" solo su un lato.

4 Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione arteriosa essenziale. Doxazosin Zentiva è indicato per il trattamento dei sintomi clinici dell'iperplasia prostatica benigna (BPH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Iperensione:

La dose usuale è di 2 - 4 mg al giorno. La dose massima raccomandata è di 16 mg al giorno. Il dosaggio iniziale è di 1 mg da assumere prima di coricarsi, e tale regime posologico deve essere continuato per circa 1-2 settimane. Il dosaggio può quindi essere aumentato a 2 mg una volta al giorno per altre 1-2 settimane. Se necessario, a intervalli analoghi, il dosaggio può essere aumentato gradualmente a 4, 8 e 16 mg una volta al giorno, a seconda della risposta del paziente.

In caso di necessità è possibile l'associazione con un diuretico tiazidico, un beta-bloccante, un calcio antagonista o un ACE inibitore, secondo il giudizio del medico.

Iperplasia prostatica benigna (BPH):

Il regime posologico raccomandato all'inizio della terapia è il seguente:

- dalla 1^a alla 8^a giornata: 1 compressa di Doxazosin Zentiva 1 mg (1 mg di doxazosin) al giorno
- dalla 9^a alla 14^a giornata: 1 compressa di Doxazosin Zentiva 2 mg (2 mg di doxazosin) al giorno

A seconda delle caratteristiche urodinamiche e della sintomatologia del paziente, il dosaggio può essere aumentato a 4 mg e, successivamente, sino alla dose massima raccomandata di 8 mg. L'intervallo raccomandato di titolazione è di 1-2 settimane.

Il dosaggio giornaliero raccomandato è di 2-4 mg. Doxazosin Zentiva va assunto una volta al giorno. Se la terapia con Doxazosin Zentiva è stata interrotta da diverso tempo, occorre ristabilire il dosaggio corretto.

Uso nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione della funzione renale

È raccomandato il normale dosaggio indicato per gli adulti in quanto la farmacocinetica non cambia nei pazienti affetti da disfunzione renale e non esistono prove di un effetto peggiorativo in caso di compromissione della funzione renale già presente. Tuttavia non può essere escluso un aumento della sensibilità, per cui potrebbe essere necessario iniziare la terapia con maggiore cautela.

Doxazosin Zentiva non è eliminabile con la dialisi.

Uso nei pazienti con compromissione della funzione epatica

Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione della funzione epatica di grado severo, per cui il regime posologico deve essere aumentato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite, pertanto non è consigliabile il suo utilizzo nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

Doxazosin Zentiva va assunto una volta al giorno assieme a una quantità sufficiente di acqua. La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico.

4.3 Controindicazioni

Doxazosin Zentiva è controindicato in

1. pazienti con ipersensibilità nota alle chinazoline (ad es. prazosina, terazosina e doxazosin), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
2. pazienti con storia di ipotensione ortostatica
3. pazienti con iperplasia prostatica benigna (BPH) e concomitante congestione del tratto urinario superiore, infezione cronica delle vie urinarie o calcoli vescicali

4. durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)

Doxazosin è controindicato 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 di doxazosin, 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 doxazosin. Anche quando si aumenta il dosaggio, il paziente deve essere monitorato (pressione sanguigna) al fine di ridurre il rischio di effetti quali ipotensione e sincope con i cambiamenti posturali. Occorre fare particolare attenzione negli anziani, nei pazienti affetti da insufficienza epatica o renale, nei pazienti che seguono una dieta iposodica e in quelli in trattamento con diuretici. All'inizio della terapia con Doxazosin Zentiva, a detti pazienti si raccomanda di evitare situazioni in cui capogiri o la debolezza possono causare infortuni.

Uso in pazienti con patologie cardiache acute

Come con qualsiasi altro vasodilatatore anti-ipertensivo è prudente pratica medica usare cautela nel somministrare doxazosin 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

Nei pazienti con disturbo cardiaco ischemico grave, una diminuzione rapida o marcata della pressione sanguigna può portare all'esacerbazione dei sintomi dell'angina.

Occorre inoltre prestare attenzione quando Doxazosin Zentiva è somministrato in associazione con medicinali che possono modificare il metabolismo epatico (ad es. cimetidina).

Doxazosin Zentiva contiene lattosio monoidrato. 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.

Doxazosin Zentiva deve essere somministrato con cautela nei pazienti con neuropatia autonoma diabetica.

Uso nei pazienti con compromissione epatica

Come con altri farmaci interamente metabolizzati dal fegato Doxazosin Zentiva deve essere somministrato con particolare cautela nei pazienti con ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2). Poiché non è disponibile alcuna esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica grave, l'uso di Doxazosin Zentiva in questi pazienti non è raccomandato.

Uso con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5

L'uso concomitante di inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) e Doxazosin Zentiva può determinare l'insorgenza di ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Per ridurre il rischio di ipotensione ortostatica, il paziente deve essere emodinamicamente stabilizzato con alfa-bloccanti prima di iniziare la terapia con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

Inoltre, si raccomanda di iniziare il trattamento con la dose più bassa di inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5, rispettando 6 ore di intervallo di tempo dall'assunzione di doxazosin. Non sono stati condotti studi con doxazosin in formulazioni a rilascio prolungato. Inoltre, i medici devono consigliare i propri pazienti sul da farsi in caso di sintomatologia ipotensiva ortostatica.

Uso pediatrico

Poiché la sicurezza e l'efficacia di Doxazosin Zentiva nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite, si sconsiglia la somministrazione del farmaco nei bambini e adolescenti.

Uso in pazienti sottoposti a chirurgia della cataratta

Durante interventi di chirurgia della cataratta alcuni pazienti, precedentemente trattati o in trattamento con farmaci contenenti tamsulosina, hanno manifestato l'"Intra-operative Floppy Iris Syndrome" (IFIS, una variante della sindrome dell'iride a bandiera). 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 deve 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, compreso doxazosin. 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 Doxazosin Zentiva con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Non sono stati condotti studi con doxazosin in formulazioni a rilascio prolungato.

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

Studi *in vitro* indicano che doxazosin è un substrato del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Deve essere prestata attenzione quando si somministra contemporaneamente doxazosin 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 doxazosin 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.

Doxazosin Zentiva potenzia l'effetto ipotensivo di altri alfa-bloccanti e di altri antiipertensivi.

L'effetto ipotensivo può essere più forte quando Doxazosin Zentiva è somministrato in associazione con vasodilatatori e nitrati.

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre l'effetto ipotensivo di Doxazosin Zentiva; il doxazosin può inibire l'effetto sulla pressione e sulle reazioni dei vasi sanguigni di dopamina, efedrina, epinefrina, metaraminolo e fenilefrina. Doxazosin Zentiva può interferire con l'attività della renina plasmatica e con l'escrezione dell'acido vanillil-mandelico nell'urina. Tali interazioni devono essere considerate quando si interpretano i dati 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 doxazosin 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 doxazosin e nessuna alterazione statisticamente significativa della C_{max} media e dell'emivita media di doxazosin. L'aumento del 10% della AUC media per doxazosin con cimetidina rimane nell'ambito della variazione inter-soggetto (27%) della AUC media di doxazosin con placebo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Per l'indicazione nell'ipertensione:

Gravidanza

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).

Poiché non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza, la sicurezza del doxazosin durante la gravidanza non è stata stabilita. Di conseguenza, durante la gravidanza il doxazosin deve essere usato solo se i potenziali benefici superano i rischi.

Allattamento

E' stato dimostrato che l'escrezione del doxazosin 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 il doxazosin deve essere utilizzato solo quando, secondo il parere del medico, il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

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

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

La capacità di guidare o usare macchinari può essere compromessa, soprattutto all'inizio della terapia con doxazosin.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono in gran parte dovuti alle caratteristiche farmacologiche del farmaco. La maggior parte degli effetti indesiderati è di natura transitoria e sono tollerabili nel trattamento continuativo.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con doxazosin con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni

Comune: infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: leucopenia e trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità al farmaco.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: gotta, aumento dell'appetito, anoressia.

Raro: ipoglicemia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: agitazione, depressione, ansia, insonnia, nervosismo.

Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza, vertigini, cefalea.

Non comune: accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore.

Molto raro: vertigine posizionale, parestesia.

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi dell'accomodazione.

Non comune: anormale lacrimazione oculare, fotofobia.

Molto raro: visione offuscata, congiuntivite.

Non nota: intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigini.

Non comune: tinnito.

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni, tachicardia.

Non comune: angina pectoris, infarto del miocardio.

Molto raro: bradicardia, aritmie cardiache.

Patologie vascolari

Comune: ipotensione, ipotensione posturale.

Molto raro: vampate di calore.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche.

Comune: bronchite, tosse, dispnea, rinite.

Non comune: epistassi.

Molto raro: broncospasmo.

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, dispepsia, secchezza delle fauci, nausea.

Non comune: costipazione, flatulenza, vomito, diarrea, gastroenterite.

Patologie epatobiliari

Non comune: reperti anormali degli enzimi e della funzionalità epatica.

Molto raro: colestasi, epatite, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito.

Non comune: rash cutanei.

Molto raro: orticaria, alopecia, porpora.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore lombare, mialgia.

Non comune: artralgia.

Raro: crampi muscolari, debolezza muscolare.

Patologie renali e urinarie

Comune: cistite, incontinenza urinaria.

Non comune: disuria, minzione frequente, ematuria.

Raro: poliuria.

Molto raro: aumento della diuresi, disturbi della minzione, nicturia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: impotenza.

Molto raro: ginecomastia, priapismo.

Non nota: eiaculazione retrograda.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, dolore toracico, sintomi simil-influenzali, edema periferico.

Non comune: dolore, edema del viso.

Molto raro: affaticamento, malessere.

Esami diagnostici

Non comune: aumento di peso.

In alcuni casi

Aumento dei livelli dell'azoto e della creatinina nel sangue, diminuzione degli eritrociti. All'inizio del trattamento può verificarsi ipotensione ortostatica e - in rari casi - sincope, particolarmente a dosi elevate. Questi eventi possono comparire anche quando il trattamento viene ripreso 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Se il sovradosaggio dovesse provocare ipotensione, occorre mettere immediatamente il paziente in posizione supina con la testa in giù.

Se questa misura è inadeguata, lo shock deve prima essere trattato con espansori di volume. Se necessario, deve essere utilizzato un agente vasopressore.

Nei singoli casi possono essere appropriate altre misure di supporto (ad es. la somministrazione di espansori del volume plasmatico o farmaci vasocostrittori in caso di ipotensione grave). La funzione renale deve essere controllata e, all'occorrenza, aiutata. Poiché il doxazosin si lega fortemente alle proteine plasmatiche, la dialisi non è indicata.

5 Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: C02CA04 G04CA (Antagonisti dei recettori alfa-adrenergici).
Doxazosin è un antagonista selettivo e competitivo dell'alfa-1-adrenocettore post-sinaptico.

La somministrazione di Doxazosin Zentiva riduce significativamente la pressione sanguigna per la diminuzione della resistenza vascolare. La somministrazione singola giornaliera porta a una riduzione clinicamente significativa della pressione sanguigna della durata di 24 ore. Dopo la somministrazione si verifica una riduzione graduale della pressione e, all'inizio della terapia, possono verificarsi effetti ortostatici. La riduzione massima della pressione sanguigna avviene dopo circa 2-6 ore dal momento della somministrazione.

Nei pazienti ipertesi, durante il trattamento con Doxazosin Zentiva, il valore pressorio nella posizione supina è uguale a quello della posizione eretta.

È stata segnalata la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra durante il trattamento con doxazosin.

A differenza dei bloccanti alfa-adrenergici non selettivi, non è stata riscontrata alcuna tolleranza durante il trattamento a lungo termine con Doxazosin Zentiva. Nel trattamento continuativo sono stati riportati raramente casi di tachicardia e aumento dell'attività della renina plasmatica.

Nel corso di trattamenti a lungo termine sono stati osservati solo occasionali e non significativi aumenti della renina plasmatica ed episodi di tachicardia. Doxazosin 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 doxazosin esercita oltre che sulla pressione arteriosa anche sui lipidi dovrebbe essere correlato ad una corrispondente riduzione del rischio di coronaropatia.

La somministrazione di Doxazosin Zentiva nei pazienti con BPH sintomatica ha un effetto benefico sui disturbi urodinamici. Secondo gli studi, detto effetto è dovuto al blocco selettivo degli alfa-adrenocettori nei muscoli lisci del collo vescicale, della capsula prostatica e dell'uretra.

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

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

Doxazosin 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' di doxazosin in corrispondenza di concentrazioni pari a 5 micromolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A dosi terapeutiche, doxazosin viene ben assorbito dopo somministrazione orale con picco plasmatico compreso tra le 2 e le 4 ore.

Biotrasformazione/eliminazione

L'eliminazione plasmatica è bifasica con un'emivita terminale di circa 22 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera. Doxazosin viene ampiamente metabolizzata 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 una normale funzionalità renale. 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 doxazosin ha causato un aumento della AUC del 43% ed una diminuzione della clearance pari al 40%.

Come con tutti i farmaci interamente metabolizzati dal fegato, in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica doxazosin deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Il 98% circa del doxazosin è legato alle proteine plasmatiche.

Doxazosin viene metabolizzato principalmente per O-demetilazione e ossidrilazione. 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. Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo 4.6.

6 Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, **lattosio monoidrato**, sodio amido glicolato, magnesio stearato, laurilsolfato di sodio, silice colloidale anidra e giallo tramonto FCF (E110).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC/PVDC/Al: 3 anni.
Contenitore in HDPE: 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la conservazione

Conservare il farmaco nella confezione originale
Tenere ben chiuso il contenitore
Nessuna temperatura particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astucci di cartoncino contenenti 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al.
Astucci di cartoncino contenenti 50 compresse in blister EAV (PVC/PVDC/Al).
Contenitori in HDPE contenenti 30, 100 o 500 compresse, con chiusura PP a prova di bambini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna richiesta particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Viale Bodio, 37/b
20158 Milano
Italia

8 NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE

10x3 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC N. 037618016
50 compresse in blister EAV PVC/PVDC/Al	AIC N. 037618028
30 compresse in contenitore HDPE	AIC N. 037618030
100 compresse in contenitore HDPE	AIC N. 037618042
500 compresse in contenitore HDPE	AIC N. 037618055

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 12/10/2007

Data dell'ultimo rinnovo: 09/11/2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 Denominazione del medicinale

DOXAZOSIN ZENTIVA 4 mg compresse

2 Composizione qualitativa e quantitativa

Le compresse Doxazosin Zentiva 4 mg contengono ciascuna 4,85 mg di doxazosin mesilato, equivalente a 4 mg di doxazosin.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato.

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

3 Forma farmaceutica

Compresse

Compresse non rivestite, biconvesse, inodori, rosa-arancio chiaro, incise da una linea su entrambi i lati e da "DZS4" solo su un lato.

4 Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione arteriosa essenziale. Doxazosin Zentiva è indicato per il trattamento dei sintomi clinici dell'iperplasia prostatica benigna (BPH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Iperensione:

La dose usuale è di 2 - 4 mg al giorno. La dose massima raccomandata è di 16 mg al giorno. Il dosaggio iniziale è di 1 mg da assumere prima di coricarsi, e tale regime posologico deve essere continuato per circa 1-2 settimane. Il dosaggio può quindi essere aumentato a 2 mg una volta al giorno per altre 1-2 settimane. Se necessario, a intervalli analoghi, il dosaggio può essere aumentato gradualmente a 4, 8 e 16 mg una volta al giorno, a seconda della risposta del paziente.

In caso di necessità è possibile l'associazione con un diuretico tiazidico, un beta-bloccante, un calcio antagonista o un ACE inibitore, secondo il giudizio del medico.

Iperplasia prostatica benigna (BPH):

Il regime posologico raccomandato all'inizio della terapia è il seguente:

- dalla 1^a alla 8^a giornata: 1 compressa di Doxazosin Zentiva 1 mg (1 mg di doxazosin) al giorno
- dalla 9^a alla 14^a giornata: 1 compressa di Doxazosin Zentiva 2 mg (2 mg di doxazosin) al giorno

A seconda delle caratteristiche urodinamiche e della sintomatologia del paziente, il dosaggio può essere aumentato a 4 mg e, successivamente, sino alla dose massima raccomandata di 8 mg. L'intervallo raccomandato di titolazione è di 1-2 settimane.

Il dosaggio giornaliero raccomandato è di 2-4 mg. Doxazosin Zentiva va assunto una volta al giorno. Se la terapia con Doxazosin Zentiva è stata interrotta da diverso tempo, occorre ristabilire il dosaggio corretto.

Uso nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione della funzione renale

È raccomandato il normale dosaggio indicato per gli adulti in quanto la farmacocinetica non cambia nei pazienti affetti da disfunzione renale e non esistono prove di un effetto peggiorativo in caso di compromissione della funzione renale già presente. Tuttavia non può essere escluso un aumento della sensibilità, per cui potrebbe essere necessario iniziare la terapia con maggiore cautela.

Doxazosin Zentiva non è eliminabile con la dialisi.

Uso nei pazienti con compromissione della funzione epatica

Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione della funzione epatica di grado severo, per cui il regime posologico deve essere aumentato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite, pertanto non è consigliabile il suo utilizzo nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

Doxazosin Zentiva va assunto una volta al giorno assieme a una quantità sufficiente di acqua. La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico curante.

4.3 Controindicazioni

Doxazosin Zentiva è controindicato in

5. pazienti con ipersensibilità nota alle chinazoline (ad es. prazosina, terazosina e doxazosin), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
6. pazienti con storia di ipotensione ortostatica
7. pazienti con iperplasia prostatica benigna (BPH) e concomitante congestione del tratto urinario superiore, infezione cronica delle vie urinarie o calcoli vescicali

8. durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)

Doxazosin è controindicato 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 di doxazosin, 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 doxazosin. Anche quando si aumenta il dosaggio, il paziente deve essere monitorato (pressione sanguigna) al fine di ridurre il rischio di effetti quali ipotensione e sincope con i cambiamenti posturali. Occorre fare particolare attenzione negli anziani, nei pazienti affetti da insufficienza epatica o renale, nei pazienti che seguono una dieta iposodica e in quelli in trattamento con diuretici. All'inizio della terapia con Doxazosin Zentiva, a detti pazienti si raccomanda di evitare situazioni in cui capogiri o la debolezza possono causare infortuni.

Uso in pazienti con patologie cardiache acute

Come con qualsiasi altro vasodilatatore anti-ipertensivo è prudente pratica medica usare cautela nel somministrare doxazosin 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

Nei pazienti con disturbo cardiaco ischemico grave, una diminuzione rapida o marcata della pressione sanguigna può portare all'esacerbazione dei sintomi dell'angina.

Occorre inoltre prestare attenzione quando Doxazosin Zentiva è somministrato in associazione con medicinali che possono modificare il metabolismo epatico (ad es. cimetidina).

Doxazosin Zentiva contiene lattosio monoidrato. 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. Doxazosin Zentiva deve essere somministrato con cautela nei pazienti con neuropatia autonoma diabetica.

Uso nei pazienti con compromissione epatica

Come con altri farmaci interamente metabolizzati dal fegato Doxazosin Zentiva deve essere somministrato con particolare cautela nei pazienti con ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2). Poiché non è disponibile alcuna esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica grave, l'uso di Doxazosin Zentiva in questi pazienti non è raccomandato.

Uso con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5

L'uso concomitante di inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) e Doxazosin Zentiva può determinare l'insorgenza di ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Per ridurre il rischio di ipotensione ortostatica, il paziente deve essere emodinamicamente stabilizzato con alfa-bloccanti prima di iniziare la terapia con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

Inoltre, si raccomanda di iniziare il trattamento con la dose più bassa di inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5, rispettando 6 ore di intervallo di tempo dall'assunzione di doxazosin. Non sono stati condotti studi con doxazosin in formulazioni a rilascio prolungato. Inoltre, i medici devono consigliare i propri pazienti sul da farsi in caso di sintomatologia ipotensiva ortostatica.

Uso pediatrico

Poiché la sicurezza e l'efficacia di Doxazosin Zentiva nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite, si sconsiglia la somministrazione del farmaco nei bambini e adolescenti.

Uso in pazienti sottoposti a chirurgia della cataratta

Durante interventi di chirurgia della cataratta alcuni pazienti, precedentemente trattati o in trattamento con farmaci contenenti tamsulosina, hanno manifestato l'"Intra-operative Floppy Iris Syndrome" (IFIS, una variante della sindrome dell'iride a bandiera). 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 deve 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, compreso doxazosin. 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 Doxazosin Zentiva con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (ad es. sildenafil, tadalafil, vardenafil) può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze

speciali e precauzioni d'impiego). Non sono stati condotti studi con doxazosin in formulazioni a rilascio prolungato.

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

Studi *in vitro* indicano che il doxazosin è un substrato del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Deve essere prestata attenzione quando si somministra contemporaneamente doxazosin 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 doxazosin 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.

Doxazosin Zentiva potenzia l'effetto ipotensivo di altri alfa-bloccanti e di altri antiipertensivi.

L'effetto ipotensivo può essere più forte quando Doxazosin Zentiva è somministrato in associazione con vasodilatatori e nitrati.

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre l'effetto ipotensivo di Doxazosin Zentiva; il doxazosin può inibire l'effetto sulla pressione e sulle reazioni dei vasi sanguigni di dopamina, efedrina, epinefrina, metaraminolo e fenilefrina. Doxazosin Zentiva può interferire con l'attività della renina plasmatica e con l'escrezione dell'acido vanillil-mandelico nell'urina. Tali interazioni devono essere considerate quando si interpretano i dati 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 doxazosin 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 doxazosin e nessuna alterazione statisticamente significativa della C_{max} media e dell'emivita media di doxazosin. L'aumento del 10% della AUC media per doxazosin con cimetidina rimane nell'ambito della variazione inter-soggetto (27%) della AUC media di doxazosin con placebo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Per l'indicazione nell'ipertensione:

Gravidanza

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).

Poiché non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza, la sicurezza del doxazosin durante la gravidanza non è stata stabilita. Di conseguenza, durante la gravidanza doxazosin deve essere usato solo se i potenziali benefici superano i rischi.

Allattamento

E' stato dimostrato che l'escrezione del doxazosin 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 il doxazosin deve essere utilizzato solo quando, secondo il parere del medico, il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

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

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

La capacità di guidare o usare macchinari può essere compromessa, soprattutto all'inizio della terapia con doxazosin.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono in gran parte dovuti alle caratteristiche farmacologiche del farmaco. La maggior parte degli effetti indesiderati è di natura transitoria e sono tollerabili nel trattamento continuativo.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con doxazosin con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni

Comune: infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: leucopenia e trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità al farmaco.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: gotta, aumento dell'appetito, anoressia.

Raro: ipoglicemia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: agitazione, depressione, ansia, insonnia, nervosismo.

Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza, vertigini, cefalea.

Non comune: accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore.

Molto raro: vertigine posizionale, parestesia.

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi dell'accomodazione.

Non comune: anormale lacrimazione oculare, fotofobia.

Molto raro: visione offuscata, congiuntivite.

Non nota: intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigini.

Non comune: tinnito.

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni, tachicardia.

Non comune: angina pectoris, infarto del miocardio.

Molto raro: bradicardia, aritmie cardiache.

Patologie vascolari

Comune: ipotensione, ipotensione posturale.

Molto raro: vampate di calore.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche.

Comune: bronchite, tosse, dispnea, rinite.

Non comune: epistassi.

Molto raro: broncospasmo.

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, dispepsia, secchezza delle fauci, nausea.

Non comune: costipazione, flatulenza, vomito, diarrea, gastroenterite.

Patologie epatobiliari

Non comune: reperti anormali degli enzimi e della funzionalità epatica.

Molto raro: colestasi, epatite, ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito.

Non comune: rash cutanei.

Molto raro: orticaria, alopecia, porpora.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore lombare, mialgia.

Non comune: artralgia.

Raro: crampi muscolari, debolezza muscolare.

Patologie renali e urinarie

Comune: cistite, incontinenza urinaria.

Non comune: disuria, minzione frequente, ematuria.

Raro: poliuria.

Molto raro: aumento della diuresi, disturbi della minzione, nicturia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: impotenza.

Molto raro: ginecomastia, priapismo.

Non nota: eiaculazione retrograda.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, dolore toracico, sintomi simil-influenzali, edema periferico.

Non comune: dolore, edema del viso.

Molto raro: affaticamento, malessere.

Esami diagnostici

Non comune: aumento di peso.

In alcuni casi

Aumento dei livelli dell'azoto e della creatinina nel sangue, diminuzione degli eritrociti. All'inizio del trattamento può verificarsi ipotensione ortostatica e - in rari casi - sincope, particolarmente a dosi elevate. Questi eventi possono comparire anche quando il trattamento viene ripreso 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Se il sovradosaggio dovesse provocare ipotensione, occorre mettere immediatamente il paziente in posizione supina con la testa in giù.

Se questa misura è inadeguata, lo shock deve prima essere trattato con espansori di volume. Se necessario, deve essere utilizzato un agente vasopressore.

Nei singoli casi possono essere appropriate altre misure di supporto (ad es. la somministrazione di espansori del volume plasmatico o farmaci vasocostrittori in caso di ipotensione grave). La funzione renale deve essere controllata e, all'occorrenza, aiutata. Poiché il doxazosin si lega fortemente alle proteine plasmatiche, la dialisi non è indicata.

5 Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: C02CA04, G04CA(Antagonisti dei recettori alfa-adrenergici). Doxazosin è un antagonista selettivo e competitivo dell'alfa-1-adrenocettore post-sinaptico.

La somministrazione di Doxazosin Zentiva riduce significativamente la pressione sanguigna per la diminuzione della resistenza vascolare. La somministrazione singola giornaliera porta a una riduzione clinicamente significativa della pressione sanguigna della durata di 24 ore. Dopo la somministrazione si verifica una riduzione graduale della pressione e, all'inizio della terapia, possono verificarsi effetti ortostatici. La riduzione massima della pressione sanguigna avviene dopo circa 2-6 ore dal momento della somministrazione.

Nei pazienti ipertesi, durante il trattamento con Doxazosin Zentiva, il valore pressorio nella posizione supina è uguale a quello della posizione eretta.

È stata segnalata la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra durante il trattamento con doxazosin.

A differenza dei bloccanti alfa-adrenergici non selettivi, non è stata riscontrata alcuna tolleranza durante il trattamento a lungo termine con Doxazosin Zentiva. Nel trattamento continuativo sono stati riportati raramente casi di tachicardia e aumento dell'attività della renina plasmatica.

Nel corso di trattamenti a lungo termine sono stati osservati solo occasionali e non significativi aumenti della renina plasmatica ed episodi di tachicardia. Doxazosin 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 doxazosin esercita oltre che sulla pressione arteriosa anche sui lipidi dovrebbe essere correlato ad una corrispondente riduzione del rischio di coronaropatia.

La somministrazione di Doxazosin Zentiva nei pazienti con BPH sintomatica ha un effetto benefico sui disturbi urodinamici. Secondo gli studi, detto effetto è dovuto al blocco selettivo degli alfa-adrenocettori nei muscoli lisci del collo vescicale, della capsula prostatica e dell'uretra.

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

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

Doxazosin 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' di doxazosin in corrispondenza di concentrazioni pari a 5 micromolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A dosi terapeutiche, doxazosin viene ben assorbito dopo somministrazione orale con picco plasmatico compreso tra le 2 e le 4 ore.

Biotrasformazione/eliminazione

L'eliminazione plasmatica è bifasica con un'emivita terminale di circa 22 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera. Doxazosin 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 una normale funzionalità renale. 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 doxazosin ha causato un aumento della AUC del 43% ed una diminuzione della clearance pari al 40%.

Come con tutti i farmaci interamente metabolizzati dal fegato, in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica il doxazosin deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Il 98% circa del doxazosin è legato alle proteine plasmatiche.

Doxazosin viene metabolizzato principalmente per O-demetilazione e ossidrilazione. 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 tossicità riproduttiva. Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo 4.6.

6 Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, **lattosio monoidrato**, sodio amido glicolato, magnesio stearato, laurilsolfato di sodio, silice colloidale anidra e giallo tramonto FCF (E110).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC/PVDC/Al: 3 anni.

Contenitore in HDPE: 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la conservazione

Conservare il farmaco nella confezione originale.

Tenere ben chiuso il contenitore.

Nessuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astucci di cartoncino contenenti 20 o 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al.

Astucci di cartoncino contenenti 50 compresse in blister EAV (PVC/PVDC/Al).

Contenitori in HDPE contenenti 30, 100 o 500 compresse, con chiusura PP a prova di bambini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna richiesta particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.

Viale Bodio, 37/b

20158 Milano

Italia

8 NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE

10x3 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC N. 037618067

50 compresse in blister EAV PVC/PVDC/Al

AIC N. 037618079

30 compresse in contenitore HDPE

AIC N. 037618081

100 compresse in contenitore HDPE

AIC N. 037618093

500 compresse in contenitore HDPE

AIC N. 037618105

20 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC N. 037618117

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 12/10/2007
Data dell'ultimo rinnovo: 09/11/2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco