



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOXAZOSIN DOC Generici 4 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DOXAZOSIN DOC Generici 4 mg compresse contiene 4.85 mg di doxazosin mesilato equivalente a 4 mg di doxazosin.

Ogni compressa contiene 80 mg di lattosio anidro.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

4 mg: compressa oblunga, con linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione essenziale. Il doxazosin è indicato nel trattamento dei sintomi clinici dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico.

##### Iperensione

La dose abituale di doxazosin è compresa tra 1 mg e 8 mg al giorno. La massima dose raccomandata è di 16 mg/die. La dose iniziale è di 1 mg prima di andare a dormire e tale dose deve essere somministrata per 1, 2 settimane. Dopo questo periodo, la dose può essere aumentata fino a 2 mg una volta al giorno, per altre 1, 2 settimane. Se necessario, la dose giornaliera può essere ulteriormente aumentata gradualmente, ad intervalli regolari di tempo, fino a 4 mg, 8 mg e 16 mg una volta al giorno, a seconda della risposta del paziente.

##### Iperplasia prostatica benigna

All'inizio del trattamento con DOXAZOSIN DOC Generici, si raccomanda il seguente schema posologico:

- dal 1° all' 8° giorno: 1 compressa di DOXAZOSIN DOC Generici da 1 mg (1 mg di doxazosin) al giorno

- dal 9° al 14° giorno: 1 compressa di DOXAZOSIN DOC Generici da 2 mg (2 mg di doxazosin) al giorno

Questa dose può essere aumentata a 4 mg e quindi ulteriormente aumentata fino alla dose massima raccomandata di 8 mg, in funzione dei parametri urodinamici e della sintomatologia della IPB del paziente.

L'intervallo di tempo raccomandato tra le modificazioni della dose va da 1 a 2 settimane.

La dose giornaliera normalmente raccomandata è 2-4 mg. DOXAZOSIN DOC Generici viene somministrato una volta al giorno. Se il trattamento con il doxazosin viene interrotto per diversi giorni, deve essere ristabilita la dose corretta.

#### **Pazienti anziani e con insufficienza renale**

Non ci sono cambiamenti nella farmacocinetica del doxazosin in pazienti con insufficienza renale. Inoltre, non esiste evidenza del fatto che il doxazosin peggiori l'insufficienza renale pre-esistente. Pertanto, è generalmente raccomandata la dose abituale. A causa della possibile ipersensibilità in alcuni di questi pazienti, può essere necessario fare particolare attenzione all'inizio del trattamento. Il doxazosin non è dializzabile in quanto altamente legato con le proteine.

#### **Pazienti con insufficienza epatica**

La dose deve essere aumentata con particolare attenzione in pazienti con insufficienza epatica. Non esiste esperienza clinica con pazienti affetti da insufficienza epatica grave (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di DOXAZOSIN DOC Generici nei bambini e negli adolescenti non sono ancora state stabilite.

##### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere somministrate una volta al giorno con una sufficiente quantità di acqua.

#### 4.3 Controindicazioni

Doxazosin è controindicato in:

- (1) ipersensibilità al principio attivo o ad altre chinazoline (es. prazosina, terazosina) 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)<sup>1</sup>
- (5) pazienti con ipotensione<sup>2</sup>

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

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

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

#### 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.

**Uso in pazienti con patologie cardiache acute:** Come con qualsiasi altro vasodilatatore antiipertensivo 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

**Uso in pazienti con insufficienza epatica:** Come con altri farmaci interamente metabolizzati dal fegato, doxazosin deve essere somministrato con particolare cautela ai pazienti con funzione epatica ridotta. Poiché non è disponibile alcuna esperienza clinica nei pazienti con insufficienza epatica severa, l'uso di doxazosin in questi pazienti non è raccomandato.

**Uso con inibitori della PDE-5:** È necessario prestare particolare cautela quando doxazosin è somministrata in concomitanza con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (come sildenafil, tadalafil e vardenafil), poiché entrambi i farmaci hanno effetti vasodilatatori e ciò potrebbe causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Per ridurre il rischio di ipotensione ortostatica, si raccomanda di iniziare il trattamento con inibitori della 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 doxazosin. Non sono stati condotti studi con doxazosin 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.

DOXAZOSIN DOC Generici contiene lattosio. Quindi non deve essere somministrato a persone affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

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

La somministrazione concomitante di doxazosin con un inibitore PDE-5 può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4). 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.

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 anti-coagulanti. Tuttavia, non sono disponibili dati provenienti da studi di interazione farmacologica.

Doxazosin 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 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 Cmax 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 di ipertensione:

##### Gravidanza

Poiché non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza, la sicurezza di doxazosin durante la gravidanza non è stata stabilita. Di conseguenza, durante la gravidanza, doxazosin 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).

##### Allattamento

Doxazosin è controindicato 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 doxazosin è necessario (vedere paragrafo 5.3).

Per l'indicazione iperplasia prostatica benigna:

Questa sezione non è applicabile.

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

La capacità di impegnarsi in attività come l'uso di macchinari o di guidare può essere compromessa, soprattutto all'inizio della terapia.

#### 4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con DOXAZOSIN DOC Generici 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 ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione organo-sistemica	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Molto raro ( $< 1/10.000$ )	Non nota
Infezioni ed infezioni		Infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario				
Patologie del sistema emolinfopoietico					Leucopenia, trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Gotta, aumento dell'appetito anoressia			
Disturbi psichiatrici			Agitazione, depressione, ansia, insonnia, nervosismo			
Patologie del sistema nervoso		Sonno-lenzia, vertigini, cefalea	Accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore		Vertigine posizionale, parestesia	
Patologie dell'occhio					Visione offuscata	Intraoperative floppy iris syndrome IFIS (vedi paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	Tinnito			
Patologie cardiache		Palpitazioni, tachicardia	Angina pectoris, infarto del miocardio		Bradycardia, aritmie cardiache	
Patologie va-		Ipotensione,			Vampate di calore	

<b>scolari</b>		ipotensione posturale				
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Bronchite, tosse, dispnea, rinite	Epistassi		Broncospasmo	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Dolore addominale, dispepsia, secchezza delle fauci, nausea	Costipazione, flatulenza, vomito, gastroenterite, diarrea			Alterazione del gusto
<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		Orticaria, alopecia, porpora	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Dolore lombare, mialgia	Artralgia	Crampi muscolari, debolezza 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 al torace, sintomi simil-influenzali, edema periferico	Dolore, edema facciale		Affaticamento, malessere	
<b>Esami diagnostici</b>			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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### 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 il doxazosin è altamente legato alle proteine plasmatiche, la dialisi non è indicata.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiipertensivi, antagonisti dei recettori alfa adrenergici, codice ATC: C02CA04.

Categoria farmacoterapeutica: urologici, antagonisti dei recettori alfa adrenergici, codice ATC: G04CA.

Il doxazosin è un antagonista selettivo e competitivo dei recettori alfa-1-adrenergici postsinaptici.

La somministrazione di doxazosin causa una significativa riduzione della pressione sanguigna dovuta ad una diminuzione della resistenza vascolare periferica. Un'unica dose giornaliera produce una riduzione clinicamente significativa della pressione del sangue, che continuerà per 24 ore. Dopo la somministrazione, si verifica una graduale riduzione della pressione sanguigna; possono manifestarsi effetti ortostatici all'inizio della terapia. La più elevata diminuzione della pressione del sangue si ottiene approssimativamente da 2 a 6 ore dopo la somministrazione.

Durante il trattamento di pazienti ipertesi con il doxazosin, i valori della pressione sanguigna saranno gli stessi sia in po-

sizione distesa che eretta. Durante il trattamento con il doxazosin, è stata riportata regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Al contrario dei bloccanti non selettivi dei recettori alfa-adrenergici, durante il trattamento a lungo termine con il doxazosin non è stata osservata tolleranza. Un aumento dell'attività della renina plasmatica e tachicardia sono state osservate soltanto raramente durante il trattamento prolungato.

Studi clinici hanno dimostrato che il doxazosin provoca una piccola riduzione della concentrazione plasmatica dei trigliceridi, del colesterolo totale e della frazione LDL. E' stato osservato un piccolo aumento del rapporto HDL/ colesterolo totale (approssimativamente 4-13 % del valore iniziale). La rilevanza clinica di questi risultati deve essere stabilita. Il doxazosin aumenta la sensibilità all'insulina in pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico.

La somministrazione di doxazosin in pazienti con IPB sintomatica produce un miglioramento dei disturbi urodinamici. Studi hanno dimostrato che questo effetto deriva da un blocco selettivo dei recettori alfa adrenergici della muscolatura liscia del collo della vescica, della vescica, della capsula della prostata e dell'uretra.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione per via orale, il doxazosin è ben assorbito. I livelli plasmatici più alti sono raggiunti dopo 2 ore, e la biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 63%. Il doxazosin è legato altamente alle proteine plasmatiche (circa il 98%). L'eliminazione plasmatica avviene in due fasi. L'emivita finale è 16-30 ore, cosa che rende il farmaco adeguato per una sola somministrazione giornaliera. Il doxazosin è metabolizzato prevalentemente dal fegato ed è escreto principalmente attraverso le feci (63-65%); meno del 5% della dose è escreta come doxazosin immodificato. Il 6-idrossidoxazosin è un bloccante potente e selettivo del recettore alfa-adrenergico e nell'uomo il 5% della dose orale è trasformata in questo metabolita. Questo pertanto contribuisce in piccolo grado all'effetto ipotensivo del doxazosin.

Studi farmacocinetici sugli anziani e su pazienti con insufficienza renale paragonati a pazienti con funzionalità renale normale non hanno mostrato significative differenze farmacocinetiche. Ci sono solo dati limitati riguardo all'uso di doxazosin in pazienti con insufficienza epatica e riguardo agli effetti di farmaci noti per la loro influenza sul metabolismo epatico (per es. cimetidina). In uno studio clinico su 12 pazienti con una lieve insufficienza epatica, la somministrazione orale di una dose unica di doxazosin ha prodotto un aumento dell'area sotto la curva di concentrazione-tempo (AUC) del 43% e una riduzione della clearance del 40%.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Il doxazosin si accumula nel latte di femmine di ratto che allattano. Non c'è nessuna informazione relativa all'escrezione del medicinale nel latte delle donne che allattano. In alternativa l'uso di doxazosin è controindicato durante l'allattamento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina, lattosio anidro, sodio amido glicolato (tipo A), magnesio stearato, sodio lauril solfato e silice colloidale anidra.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

DOXAZOSIN DOC Generici 4 mg compresse: astuccio contenente 2 o 3 blister in PVC/PVDC-alluminio da 10 compresse ciascuno

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l.

Via Turati 40

20121 Milano - Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

4 mg compresse 20 (2x10) compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037397027

4 mg compresse 30 (3x10) compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037397039

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

Data della prima autorizzazione: Giugno 2007

Data del rinnovo più recente: Luglio 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Settembre 2019