

DOCUMENTO DE LOCAL PRODUCTO

Nombre Genérico: Doxazosina Mesilato
Fecha del CDS Reemplazado: 06 de Mayo de 2016
Fecha Efectivo: 14 de Julio de 2016
Versión CDS: 9.0

1. NOMBRES DEL MEDICAMENTO

CARDURAN®

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente Activo: Doxazosina

Las tabletas contienen mesilato de doxazosina equivalente a 2 mg y 4 mg de doxazosina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Hipertensión

Doxazosina puede ser utilizado como agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. En pacientes no adecuadamente controlados una única dosis de agente antihipertensivo de Doxazosin puede ser usado en combinación con otro agente como un diurético tipo tiazida, un beta bloqueador, un antagonista de calcio o un inhibidor ECA.

Hiperplasia Prostática Benigna

La doxazosina está indicada para el tratamiento de los síntomas asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB) y de la reducción del flujo urinario asociada con la HPB. La doxazosina puede utilizarse en pacientes con HPB, tanto hipertensos como normotensos. Mientras que los cambios en la presión arterial en pacientes normotensos con HPB son clínicamente insignificantes, los pacientes que presentan tanto hipertensión como HPB han sido tratados eficazmente, para ambas condiciones, con monoterapia con doxazosina.

4.2 Posología y Método de Administración

La doxazosina se puede ingerir en la mañana o en la noche.

Hipertensión

El rango de dosis completo de la doxazosina, es de 1-16 mg diarios. Se recomienda iniciar el tratamiento con 1 mg, una vez al día, durante una a dos semanas, para minimizar el riesgo de hipotensión postural y/o síncope (véase la sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso). Luego se puede aumentar la dosis a 2 mg una vez al día, durante una a dos semanas adicionales. De ser necesario, la dosis se puede incrementar gradualmente, con intervalos similares, a 4, 8 y 16 mg, de acuerdo con la respuesta del paciente, hasta alcanzar la reducción deseada en la presión arterial. La dosis habitual es de 2mg -4 mg, una vez al día.

Hiperplasia Prostática Benigna

La dosis inicial recomendada para la doxazosina, es de 1 mg administrado una vez al día, para minimizar el riesgo de hipotensión postural y/o síncope (véase la sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso). Luego, dependiendo de las características urodinámicas individuales de los pacientes y de la sintomatología atribuible a la HPB, se puede aumentar la dosis 2 mg y posteriormente a 4 mg, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 8 mg. El intervalo de titulación recomendado, es de 1 a 2 semanas. La dosis habitual recomendada, es de 2 a 4 mg una vez al día.

Uso en la Edad Avanzada

Se recomienda la dosis de adultos normales.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

Como los parámetros farmacocinéticos de la doxazosina no está alterada en pacientes con insuficiencia renal, y no hay evidencia de que la doxazosina agrave la disfunción renal existente, en estos pacientes se puede usar la dosificación usual.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática

(Véase la sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso).

Uso en los Niños

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la doxazosina en los niños.

4.3 Contraindicaciones

La doxazosina está contraindicada en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las quinazolininas (p. ej.: prazosina, terazosina, doxazosina) o a alguno de los ingredientes inertes.

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso

Comienzo de terapia

Debido a las propiedades alfa-bloqueantes de doxazosina, los pacientes pueden experimentar hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad o raramente pérdida de conciencia (síncope), especialmente al comienzo de terapia. Por tanto, es práctica médica prudente controlar la presión sanguínea al comienzo de la terapia para reducir el riesgo de efectos posturales. El paciente debe ser advertido para que evite situaciones en las que pudiera resultar lesiones como consecuencia de los mareos o debilidad que pudieran ocurrir durante el comienzo de la terapia con doxazosina.

Uso en pacientes con trastornos cardíacos agudos

Como con otros agentes vasodilatadores y antihipertensivos es práctica médica prudente aconsejar el uso con precaución cuando se administra doxazosina a pacientes con los siguientes trastornos cardíacos:

- Edema pulmonar debido a estenosis mitral o aórtica.
- Insuficiencia cardíaca con alto gasto cardíaco.
- Fallo cardíaco ventricular derecho debido a embolia pulmonar o efusión pericárdica.
- Fallo cardíaco ventricular izquierdo con presión de llenado baja.

Hipotensión Postural / Síncope

Al igual que con todos los bloqueadores alfa-adrenérgicos, un porcentaje muy pequeño de pacientes han experimentado hipotensión postural, evidenciada por mareo y debilidad, o raras veces con pérdida del conocimiento (síncope), particularmente al comienzo de la terapia. Cuando se instituya un tratamiento con algún bloqueador-alfa eficaz, el paciente debe ser advertido acerca de cómo evitar los síntomas resultantes de la hipotensión postural y que medidas debe tomar en caso de que se desarrolle. El paciente debe ser advertido de evitar situaciones donde podría resultar lesionado, debido al mareo o la debilidad que podrían ocurrir durante el inicio del tratamiento con la doxazosina

Uso con Inhibidores de la Fosfodiesterasa-tipo 5

La administración concomitante de la doxazosina con un inhibidor de la Fosfodiesterasa tipo 5, (p. ej.: sildenafil, tadalafil y vardenafil) debe hacerse con precaución ya que

ambos fármacos tienen efectos vasodilatadores y pueden producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa sólo si el paciente está hemodinámicamente estable con la terapia con alfa-bloqueadores. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con el inhibidor de la 5-fosfodiesterasa con la dosis más baja posible y observar en un intervalo de 6 horas desde la toma de doxazosina. No se han llevado a cabo estudios con formulaciones de doxazosina de liberación prolongada.

Función Hepática alterada

Al igual que con cualquier fármaco metabolizado completamente por el hígado, la doxazosina debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de deterioro de la función hepática (véase la sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas). No se recomienda el uso en paciente con insuficiencia hepática grave debido a que no hay experiencia clínica con estos pacientes.

Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas

El síndrome de iris flexible intraoperativo (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con tamsulosina debido a que el IFIS puede llevar al incremento de las complicaciones de procedimiento durante la operación, se debe informar el uso actual o pasado de bloqueadores alfa al oftalmólogo previa la realización de la cirugía.^{106,107}

Cáncer de próstata

El carcinoma de la próstata causa muchos de los síntomas asociados con la HPB y los dos trastornos frecuentemente coexisten. Por lo tanto, se debe descartar el carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento con Doxazosina para el tratamiento de la HBP.

Priapismo

Erecciones prolongadas y priapismo se han reportado con bloqueadores alfa1, incluyendo doxazosina en la experiencia post-comercialización. En el caso de una erección que persista más de 4 horas, el paciente deberá buscar ayuda médica de inmediato. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podría dar lugar a daños en los tejidos del pene y pérdida permanente de la potencia.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Uso con Inhibidores FDE-5

(ver sección **4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso – Uso con Inhibidores Fosfodiesterasa de tipo 5**)

Inhibidores de CYP 3A4

Los estudios *in vitro* sugieren que la doxazosina es un sustrato del CYP 3A4. Debe tenerse precaución cuando doxazosina es administrada concomitantemente con un fuerte inhibidor de CYP 3A4, tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol (vea sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Otros

La mayor parte (98%) de la doxazosina plasmática, se encuentra unida a las proteínas. La información obtenida *in vitro* en plasma humano, indica que la doxazosina no afecta la unión a proteínas de la digoxina, warfarina, fenitoína o indometacina. La doxazosina se ha administrado en la experiencia clínica, sin ninguna interacción adversa con diuréticos tiazídicos, furosemida, bloqueadores-beta, drogas antiinflamatorias no esteroideas, antibióticos, drogas hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos o anticoagulantes.

En un estudio abierto, aleatorizado, controlado con placebo, en 22 voluntarios varones saludables, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina el día 1 de un régimen oral de 4 días con cimetidina administrada por vía oral (400 mg dos veces al día), resultó en un aumento de 10% en el área bajo la curva (ABC) promedio de la doxazosina, sin cambios estadísticamente significativos en la C_{max} y vida media promedios de la doxazosina. El aumento de 10% en la media del ABC de la doxazosina con la cimetidina, estuvo dentro de la variabilidad intersujeto (27%) de la media del ABC de la doxazosina con el placebo.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Aunque no se han observado efectos teratogénicos en los estudios animales con la doxazosina, se observó supervivencia fetal reducida en animales con dosis extremadamente elevadas. Esas dosis eran aproximadamente 300 veces la dosis humana máxima recomendada.

La presentación de un reporte de caso demostró transferencia de doxazosina en la leche materna humana y estudios en animales han evidenciado que la doxazosina se acumula en la leche materna. (Ver sección 5.3 Información de Seguridad Preclínica).

Como no se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en período de lactancia, no se ha establecido todavía la seguridad de la doxazosina durante el embarazo o la lactancia. En consecuencia, doxazosina GITS solo

se debe usar en el embarazo y la lactancia si, a juicio del facultativo, el beneficio potencial sobrepasa el riesgo potencial.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas

La capacidad para involucrarse en actividades tales como operar maquinarias o conducir vehículos de motor, podría estar afectada, especialmente al inicio del tratamiento con la doxazosina.

4.8 Efectos Indeseables

Hipertensión

Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la doxazosina en los estudios clínicos, fueron de tipo postural (raramente asociadas con síncope) o inespecíficas, e incluyen:

Trastornos del Oído y el laberinto: vértigo

Trastornos Gastrointestinales: náusea

Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración: astenia, edema, fatiga, malestar

Trastornos del Sistema Nervioso: mareo, cefalea, mareo postural, somnolencia, síncope

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: rinitis

Hiperplasia Prostática Benigna

La experiencia en estudios clínicos controlados en HPB, indicó un perfil de eventos adversos similar al observado en los estudios de hipertensión.

En la experiencia post-comercialización se han reportado los siguientes eventos adversos adicionales:

Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático: leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del Oído y el laberinto: tinnitus

Trastornos Oculares: visión borrosa³⁷, IFIS (síndrome del iris flexible intraoperativo) (ver sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso).^{106,107}

Trastornos Gastrointestinales: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, vómito.

Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración: dolor

Trastornos Hepatobiliares: colestasis, hepatitis, ictericia

Trastornos del Sistema Inmunológico: reacción alérgica

Investigaciones: pruebas anormales de función, aumento de peso

Metabolismo y Nutrición: anorexia

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: artralgia, lumbalgia, dorsalgia, calambres musculares, debilidad muscular, mialgia

Trastornos del Sistema Nervioso: hipoestesia, parestesia, temblor

Trastornos Psiquiátricos: agitación, ansiedad, depresión, insomnio, nerviosismo

Trastornos Renales y Urinarios: disuria, hematuria, trastorno de micturición, frecuencia de micturición, nocturia, poliuria, incontinencia urinaria

Trastornos del Sistema Reproductivo y las Mamas: ginecomastia, impotencia, priapismo

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: broncospasmo agravado, tos, disnea, epistaxis

Piel/Apéndices: alopecia, prurito, púrpura, erupción cutánea, urticaria

Trastornos Vasculares: oleadas de calor, hipotensión, hipotensión postural

En la experiencia post-comercialización, se reportaron los siguientes eventos adversos adicionales, entre los pacientes tratados por hipertensión; en general, estos eventos son indistinguibles de los síntomas que podrían ocurrir en ausencia de la exposición a la doxazosina: bradicardia, taquicardia, palpitación, dolor precordial, angina de pecho, infarto miocárdico, accidentes cerebrovasculares, y arritmias cardíacas

4.9 Sobredosificación

Como la sobredosificación puede resultar en hipotensión, el paciente se debe colocar inmediatamente en posición supina, con la cabeza hacia abajo. Dependiendo de las características individuales del caso, se podrían implementar otras medidas de soporte. Como la doxazosina se une en alta proporción a las proteínas plasmáticas, la diálisis no estaría indicada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Hipertensión

La administración de doxazosina a pacientes hipertensos, causa una disminución clínicamente significativa de la presión arterial, como resultado de una reducción de la resistencia vascular sistémica.

Se piensa que este efecto resulta del bloqueo selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-1, localizados en la vasculatura. Con la dosificación una vez al día, ocurren disminuciones clínicamente significativas en la presión arterial en el transcurso del día y durante las 24 horas posteriores a su administración. La presión sanguínea disminuye gradualmente, produciéndose las reducciones máximas usualmente 2 a 6 horas después de la dosificación. En pacientes con hipertensión tratados con doxazosina GITS, los valores de presión arterial medidos en posición supina y de pie fueron similares.

A diferencia de los bloqueadores alfa adrenérgicos no-selectivos, no se ha observado tolerancia en el tratamiento a largo plazo con doxazosina GITS. Las elevaciones en la actividad de renina plasmática y taquicardia, se han observado infrecuentemente durante el tratamiento sostenido.

La doxazosina produce efectos favorables sobre los lípidos séricos, con un aumento significativo en la relación lipoproteína de alta densidad (HDL)/colesterol total y disminuciones significativas tanto en los triglicéridos, como en colesterol total. Por supuesto que esto le confiere ventajas sobre los diuréticos y agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, los cuales modifican en forma adversa estos parámetros. Con base en la asociación establecida entre hipertensión y lípidos séricos, con enfermedad cardíaca coronaria, los efectos favorables del tratamiento con la doxazosina, tanto sobre la presión arterial como sobre los lípidos, indicarían una disminución del riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria.

Se ha demostrado que el tratamiento con doxazosina, resulta en una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria y aumento en la capacidad del activador del plasminógeno tisular. Además, la doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con insuficiencia.

Se ha demostrado que doxazosina está exenta de efectos metabólicos adversos y que es adecuada utilizarla en pacientes con asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda y gota.

Un estudio *in vitro* demostró las propiedades antioxidantes de los metabolitos 6'- y 7'-hidroxi de la doxazosina, en concentraciones 5 micromolares.

En un estudio clínico controlado de HPB, el tratamiento con doxazosina de pacientes con disfunción eréctil, se asoció con mejoría en el desempeño sexual. Adicionalmente, los pacientes que recibían la doxazosina, reportaron menos casos nuevos de disfunción eréctil, que aquellos que estaban recibiendo otros agentes antihipertensivos.

Hiperplasia Prostática Benigna

La administración de la doxazosina a pacientes con HPB sintomática, produjo una mejora significativa en la urodinamia y los síntomas. Se piensa que el efecto en la HPB resulta del bloqueo selectivo de los receptores alfa-adrenérgicos localizados en el estroma muscular y la cápsula de la próstata y en el cuello de la vejiga.

Se ha demostrado que doxazosina es un eficaz bloqueador del subtipo 1A de los receptores adrenérgicos alfa-1, los cuales representan más del 70% de los subtipos encontrados en la próstata. Esto explicaría su acción en los pacientes con HPB.

La doxazosina ha demostrado eficacia sostenida y seguridad en el tratamiento a largo plazo de la HPB (o sea, hasta 48 meses).

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, la doxazosina se absorbe bien, con alcance de los niveles sanguíneos picos alrededor de 2 horas después.

Biotransformación/Eliminación

La eliminación plasmática es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de 22 horas. Esto es lo que sostiene su administración una vez al día. La doxazosina se metaboliza extensamente, excretándose < 5% como droga intacta.

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal, no han mostrado alteraciones significativas en comparación con pacientes con función renal normal.

Existen solamente datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática, así como sobre los efectos de drogas conocidas por su influencia sobre el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina). En un estudio clínico en 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada, la administración de una sola dosis de doxazosina resultó en un aumento del área bajo la curva (ABC) de 43% y una disminución en la depuración aparente de 40%. Al igual que cualquier droga que sea metabolizada completamente por el hígado, el uso de la doxazosina en pacientes con alteraciones de la función hepática debe implementarse con precaución (véase la sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso).

Aproximadamente el 98% de la doxazosina presente en el plasma, está unida a proteínas.

La doxazosina es metabolizada principalmente por O-desmetilación e hidroxilación. La Doxazosina se metaboliza ampliamente en el hígado. Los estudios in vitro sugieren que la vía principal de eliminación es por vía CYP 3A4; sin embargo, las vías metabólicas CYP 2D6 y CYP 2C9 también participan en la eliminación, pero en menor medida.

5.3 Información de Seguridad Preclínica

Carcinogénesis

La administración dietaria crónica (hasta por 24 meses) de la doxazosina, en dosis máximas toleradas de 40 mg/kg/día en ratas y de 120 mg/kg/día en ratones, no reveló evidencias de carcinogenicidad potencial. Las dosis más altas evaluadas en los estudios en ratas y ratones, están asociadas con ABCs (una medida de la exposición sistémica) que son 8 veces y 4 veces, respectivamente, más altas que el ABC en humanos con una dosis de 16 mg/día.

Mutagénesis

Los estudios de mutagenicidad, evidenciaron ausencia de efectos relacionados con la droga o sus metabolitos, a niveles cromosómicos o subcromosómicos.

Deterioro de la Fertilidad

Los estudios en ratas, demostraron disminución de la fertilidad en ratas machos tratadas con dosis orales de doxazosina de 20 mg/kg/día (pero no 5 o 10 mg/kg/día, con exposiciones, determinadas por el ABC humana, que eran 4 veces más altas que la obtenida con una dosis de 12 mg/día. Este efecto fue reversible dentro de las 2 semanas subsiguientes a la discontinuación de la droga. No se han producido reportes de algún efecto de la doxazosina sobre la fertilidad masculina en humanos.

Lactancia

Los estudios en ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 1 mg/kg de doxazosina [2-¹⁴C] indican que doxazosina se acumula en la leche materna de rata, con un máximo de concentración de alrededor de 20 veces mayor que la concentración del plasma materno.