

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina Combix 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de doxazosina (mesilato).

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato, 40 mg
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, planos, blancos, biselados en el borde, de 7 mm de diámetro, ranurados en una cara y con la marca “Dxn 2” en la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión: doxazosina está indicada en el tratamiento de la hipertensión y puede ser utilizado como agente único para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes. En pacientes no controlados adecuadamente con un único fármaco antihipertensivo, doxazosina puede ser utilizada en combinación con un diurético tiazídico, un betabloqueante, un antagonista del calcio o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Hiperplasia prostática benigna: los comprimidos de doxazosina están indicados en el tratamiento de la obstrucción al flujo urinario y en los síntomas asociados con hiperplasia prostática benigna (HPB). Doxazosina puede ser utilizada en pacientes con HPB tanto si son hipertensos como normotensos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Doxazosina se puede administrar por la mañana o por la tarde

Hipertensión

Doxazosina se administra una vez al día. La dosis inicial es 1 mg, para minimizar el potencial de hipotensión ortostática y/o síncope (ver sección 4.4). La dosis puede ser aumentada a 2 mg tras una o dos semanas adicionales de tratamiento, incrementándose a 4 mg si fuera necesario. La dosis habitual de la mayoría de pacientes que responden a doxazosina es de 4 mg o menos. La dosis puede ser aumentada si fuera necesario a 8 mg, con un máximo recomendado de 16 mg.

Hiperplasia prostática benigna

La dosis inicial recomendada de los comprimidos de doxazosina es de 1 mg una vez al día, para minimizar el potencial de hipotensión ortostática y/o síncope (ver sección 4.4). Dependiendo de la respuesta individual de la urodinamia y la sintomatología HPB de cada paciente las dosis pueden incrementarse a 2 mg y después a 4 mg y hasta un máximo recomendado de 8 mg. El intervalo de tiempo recomendado entre el incremento de las dosis es de 1-2 semanas. La dosis recomendada usualmente es de 2 a 4 mg una vez al día.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

Dosis normal de adultos.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que la farmacocinética de doxazosina en pacientes con insuficiencia renal no se modifica, se recomienda la dosis habitual de adultos. Doxazosina no es dializable.

Pacientes con insuficiencia hepática

Existen estudios limitados en pacientes con insuficiencia hepática y en el efecto de fármacos conocidos que influyen en el metabolismo hepático (ej. Cimetidina). Como cualquier fármaco se metaboliza completamente por el hígado, doxazosina debe ser administrado con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática (ver sección 4.4, y sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a quinazolonas (por ejemplo prazosina, terazosina, doxazosina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Pacientes con historial de hipotensión ortostática.
- Pacientes con hiperplasia prostática benigna y congestión concomitante del tracto urinario superior, infección crónica del tracto urinario o cálculos de la vejiga de la orina.
- Durante la lactancia (ver sección 4.6)
- Pacientes con hipotensión¹.

La monoterapia con doxazosina está contraindicada en pacientes con rebosamiento de vejiga urinaria o anuria con o sin insuficiencia renal progresiva.

¹ Sólo para la indicación de hiperplasia prostática benigna

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión ortostática/síncope

Al igual que en todos los alfa-bloqueantes, un porcentaje muy pequeño de pacientes han experimentado hipotensión ortostática que se manifestó con mareos y debilidad, o raramente por pérdida de consciencia (síncope), particularmente al inicio de la terapia (ver sección 4.2). Al instaurar la terapia con cualquier alfabloqueante efectivo, el paciente debería ser aconsejado de cómo evitar los síntomas derivados de la hipotensión ortostática y de qué medidas debería tomar. El paciente debe ser prevenido de que debe evitar

situaciones en las que podría resultar herido ya que podría sufrir mareos y debilidad durante la instauración de la terapia con Doxazosina comprimidos.

Una práctica médica prudente es monitorizar la presión sanguínea al inicio de la terapia para minimizar los potenciales efectos posturales.

Insuficiencia hepática

Como cualquier otro fármaco metabolizado en su totalidad por el hígado, Doxazosina comprimidos debe ser administrado con precaución en aquellos pacientes con evidencia de insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Uso en pacientes con trastornos cardíacos agudos

Como con otros agentes vasodilatadores y antihipertensivos es práctica médica prudente aconsejar 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 pericardíaca.
- fallo cardíaco ventricular izquierdo con presión de llenado baja.

Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas

El “Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio” (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) se ha observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con tamsulosina. Se han recibido notificaciones aisladas con otros $\alpha 1$ -bloqueantes y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Debido a que IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la cirugía de cataratas, se debe comunicar al oftalmólogo, previamente a la cirugía, el tratamiento actual o anterior con un $\alpha 1$ -bloqueante

Uso con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

La administración conjunta de doxazosina con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (p. ej.: sildenafil, tadalafil y vardenafil) pueden producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática, el paciente debe estar estabilizado en la terapia con un α -bloqueante antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la 5-fosfodiesterasa.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa (p. ej.: sildenafil, tadalafil y vardenafil) puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.4).

Doxazosina está unido altamente a las proteínas plasmáticas (98%). Los datos *in vitro* en plasma humano indican que doxazosina no tiene efecto sobre la unión a proteínas de los medicamentos ensayados (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina). No se han observado efectos adversos por interacción del fármaco con diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antibióticos, hipoglucemiantes orales, uricosúricos o anticoagulantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de doxazosina durante el embarazo debido a que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. De acuerdo con ello, doxazosina debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial es mayor que el riesgo. Aunque no se observaron efectos teratogénicos en ensayos con animales, se ha detectado supervivencia fetal reducida en animales con dosis altas (ver sección 5.3).

Lactancia

Doxazosina está contraindicada durante la lactancia ya que el fármaco se acumula en la leche de ratas lactantes y no hay información sobre la excreción del fármaco en la leche de mujeres en período de lactancia.

Alternativamente, las madres deben suspender la lactancia cuando el tratamiento con doxazosina sea necesario (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Doxazosina Combix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse perjudicada, especialmente al inicio del tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

Se ha utilizado el criterio siguiente para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio, infecciones del tracto urinario
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuentes	Anorexia
	Poco frecuentes	Gota, aumento del apetito
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuentes	Ansiedad, insomnio, nerviosismo
	Poco frecuentes	Agitación, depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Mareos, cefalea
	Frecuentes	Mareos posturales, parestesia, somnolencia
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, hipoestesia, síncope, temblores

<i>Trastornos oculares</i>	Muy raras	Visión borrosa
	Desconocida	Síndrome de iris flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Acúfenos
<i>Trastornos cardíacos</i>	Frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
	Poco frecuentes	Angina de pecho, infarto de miocardio, arritmias cardíacas
	Muy raras	Bradicardia
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Hipotensión, hipotensión postural
	Poco frecuentes	Sofocos
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Bronquitis, tos, disnea, rinitis
	Poco frecuentes	Epistaxis,
	Muy raras	Broncoespasmo agravado
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas, diarrea
	Poco frecuentes	Estreñimiento, flatulencia, vómitos, gastroenteritis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Poco frecuente	Resultados anormales en las pruebas de la función hepática
	Muy raras	Colestasis, hepatitis, ictericia,
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Prurito
	Poco frecuentes	Erupción cutánea, alopecia, púrpura
	Muy raras	Urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivos</i>	Frecuentes	Dolor en la espalda, mialgia
	Poco frecuentes	Artralgia, calambres musculares, debilidad muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuentes	Cistitis, incontinencia urinaria
	Poco frecuentes	Disuria, micción frecuente, hematuria, poliuria,
	Muy raras	Aumento de la diuresis, trastornos de la micción, nocturia
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Poco frecuentes	Impotencia
	Muy raras	Ginecomastia, priapismo
	Desconocida	Eyaculación retrógrada
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Astenia, dolor torácico, síntomas seudogripales, edema periférico, fatiga, malestar general
	Poco frecuentes	Dolor, edema facial
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco frecuentes	Aumento de peso

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede producir hipotensión; en este caso el paciente debe de colocarse inmediatamente en posición supina, con la cabeza hacia abajo.

Si esta medida es inadecuada, el síncope debe tratarse inicialmente con expansores de volumen. Si fuera necesario, deben utilizarse vasopresores. Debe controlarse la función renal y ayudarla si fuera necesario. Otras medidas de soporte deberán utilizarse individualmente, si se consideran oportunas en cada caso. Dado que doxazosina se une en un alto grado a proteínas plasmáticas, no está indicada la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de receptores α -adrenérgicos, código ATC: C02CA04.

Doxazosina es un potente y selectivo antagonista de los adrenoreceptores alfa-1 postsinápticos. La acción resultante es una disminución de la tensión arterial. El uso de doxazosina es adecuado en terapia de administración oral una vez al día en pacientes con hipertensión esencial.

Doxazosina comprimidos ha demostrado estar libre de efectos adversos metabólicos y es apropiado para administrarlo en pacientes con diabetes mellitus, gota y resistencia a la insulina.

Doxazosina es de uso adecuado en pacientes con asma, hipertrofia ventricular izquierda y en pacientes ancianos. El tratamiento con doxazosina ha demostrado una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, una inhibición de la agregación plaquetaria y un aumento de la actividad del activador de plasminógeno tisular.

Además, doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes que presentan una disminución de la misma. Doxazosina además de su efecto antihipertensor, ha producido en estudios a largo plazo una moderada reducción de las concentraciones de colesterol total, LDL- colesterol y triglicéridos, con el consiguiente beneficio en pacientes hipertensos con hiperlipemia concomitante.

La administración de doxazosina en pacientes con HPB sintomática produce una mejoría significativa en la urodinámica y en los síntomas de estos pacientes. Este efecto en la HPB se piensa que es el resultado del bloqueo selectivo de los adrenorreceptores alfa localizados en el estroma muscular y en la cápsula de la próstata y en el cuello vesical.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral en humanos (hombres jóvenes o ancianos de ambos sexos), la doxazosina es bien absorbida y aproximadamente dos tercios de la dosis está biodisponible.

Biotransformación/ Eliminación

Aproximadamente el 98% de la doxazosina se une a proteínas plasmáticas.

Doxazosina es ampliamente metabolizada en humanos y en las especies animales probadas, siendo las heces la principal vía de excreción.

El promedio de semivida de eliminación plasmática es de 22 horas, lo cual hace al fármaco idóneo para una administración única diaria.

Tras la administración oral de doxazosina las concentraciones de metabolitos en plasma son bajas. El metabolito más activo (6´ hidroxí) está presente en el plasma a una concentración 14 veces menor a doxazosina, lo cual sugiere que la actividad antihipertensiva es, en general, debida a doxazosina.

Existen estudios limitados en pacientes con insuficiencia hepática y en el efecto de los fármacos que influyen en el metabolismo hepático (ej. Cimetidina). En un estudio clínico realizado con 12 pacientes con insuficiencia hepática moderada, una única dosis de doxazosina administrada resultó en un incremento del AUC del 43% y un descenso del aclaramiento oral aparente del 40%. Como cualquier otro fármaco que se metaboliza completamente por el hígado, doxazosina debe ser administrado con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carboximetilalmidón sódico de patata
Celulosa microcristalina (E460i)
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio (E470b)
Laurilsulfato de sodio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar el envase en el embalaje exterior.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC–PVDC / Aluminio
Envase normal: envase de 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/ Badajoz 2. Edificio 2.
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Doxazosina Combix 2 mg comprimidos EFG: 63.921

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23/05/2001
Fecha de la última renovación 30/11/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2012