

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina Aurobindo 2 mg comprimidos EFG

Doxazosina Aurobindo 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Doxazosina Aurobindo 2 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 2,42 mg de mesilato de doxazosina equivalentes a 2 mg de doxazosina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 24 mg de lactosa.

Doxazosina Aurobindo 4 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 4,84 mg de mesilato de doxazosina equivalentes a 4 mg de doxazosina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 48 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Doxazosina Aurobindo 2 mg comprimidos:

Comprimidos sin recubrir de color blanco a blanquecino, de forma oblonga, grabados con “H02” por una cara y ranurados por la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Doxazosina Aurobindo 4 mg comprimidos:

Comprimidos sin recubrir de color blanco a blanquecino, de forma romboidal, grabados con “H03” por una cara y ranurados por la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión esencial. Doxazosina no es adecuada para el tratamiento de primera línea. Puede ser utilizado como monoterapia en pacientes que han fallado en responder a otros agentes o cuando estos están contraindicados. Alternativamente el uso debe limitarse a segunda o tercera línea de tratamiento en combinación con otros antihipertensivos.
- Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Doxazosina se puede administrar por la mañana o por la noche.

Hipertensión:

Doxazosina se utiliza en régimen de una vez al día: la dosis inicial es de 1 mg para reducir el riesgo de hipotensión postural y/o síncope (ver sección 4.4). La dosificación puede, después de una o dos semanas, incrementarse a 2 mg y, si fuera necesario, a 4 mg. La mayoría de los pacientes responden a doxazosina a una dosis de 4 mg o menos. Si fuera necesario, la dosis puede posteriormente aumentarse hasta 8 mg o hasta la dosis máxima recomendada de 16 mg.

Hiperplasia prostática benigna:

La dosis inicial recomendada de doxazosina es de 1 mg administrado una vez al día para reducir el riesgo de hipotensión postural y/o síncope (ver sección 4.4). Dependiendo de la urodinámica y sintomatología de la hiperplasia prostática benigna del paciente, la dosis puede aumentarse posteriormente hasta 2 mg y después hasta 4 mg y hasta la dosis máxima recomendada de 8 mg. El intervalo de graduación recomendado es de 1-2 semanas. La dosis habitual recomendada es de 2-4 mg al día.

Población pediátrica:

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

Pacientes de edad avanzada:

Se recomienda la dosis habitual del adulto.

Insuficiencia hepática/renal

Pacientes con insuficiencia renal:

Dado que no hay cambios de la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la dosis habitual para adultos.

Doxazosina no es dializable.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Existen solo datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y sobre el efecto de fármacos que se sabe que influyen en el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina). Al igual que con cualquier fármaco metabolizado por completo por el hígado, doxazosina debe administrarse con precaución en pacientes con evidencia de alteración de la función hepática (ver sección 4.4 y sección 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Doxazosina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a otros tipos de quinazolininas (p. ej.: 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.
- Durante la lactancia (solo para la indicación de hipertensión, ver sección 4.6).
- Pacientes con hipotensión (solo para la indicación de hiperplasia prostática benigna).

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión postural/Síncope

Comienzo de terapia:

Debido a las propiedades α -bloqueantes de doxazosina, los pacientes pueden experimentar hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad o raramente pérdida de consciencia (síncope), especialmente al comienzo de la terapia (ver sección 4.2). Por tanto, es práctica médica prudente controlar la presión sanguínea al comienzo de la terapia para reducir el riesgo de efectos posturales.

Al instituir la terapia con cualquier alfabloqueante efectivo, se le debe advertir al paciente cómo evitar los síntomas resultantes de la hipotensión postural y qué medidas tomar si se desarrollan. Se debe advertir al paciente que evite situaciones en las que pueda producirse una lesión, si se produce mareo o debilidad durante el inicio de la terapia con doxazosina.

Uso en pacientes con trastornos cardíacos agudos:

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

- Edema pulmonar debido a estenosis mitral o aórtica.
- Insuficiencia cardíaca con alto gasto cardíaco.
- Insuficiencia cardíaca derecha debida a embolia pulmonar o derrame pericárdico.
- Insuficiencia cardíaca del ventrículo izquierdo con baja presión de llenado.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Como con cualquier fármaco metabolizado completamente por el hígado, doxazosina debe administrarse con especial cuidado a pacientes con evidencia de función hepática alterada (ver sección 4.2). No se recomienda el uso en paciente con insuficiencia hepática grave debido a que no hay experiencia clínica con estos pacientes.

Uso con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa:

La administración conjunta de doxazosina con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (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 estabilizado hemodinámicamente en la terapia con α -bloqueantes. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con el inhibidor de la 5-fosfodiesterasa con la dosis más baja posible y observar un intervalo de 6 horas desde la toma de doxazosina.

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 α -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 α -bloqueante como doxazosina. No se han llevado a cabo estudios con formulaciones de doxazosina de liberación prolongada.

Priapismo:

Se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con alfa-1-bloqueantes como la doxazosina en la experiencia poscomercialización. Si el priapismo no se trata de inmediato, se puede producir daño tisular del pene y pérdida permanente de la función eréctil, por lo que el paciente debe acudir al médico inmediatamente.

Detección de cáncer de próstata:

El carcinoma de próstata produce muchos de los síntomas que se asocian con la hiperplasia benigna de próstata y estas dos enfermedades pueden coexistir. Por tanto, se debe descartar el carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con doxazosina.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa monohidrato.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sodio.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (p.ej. sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo):

La administración conjunta de doxazosina con un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.4). No se han llevado a cabo estudios con formulaciones de doxazosina de liberación prolongada.

Doxazosina se fija en un grado importante a proteínas plasmáticas (98%). Los datos *in vitro* en plasma humano indican que doxazosina no afecta la unión a proteínas de digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina.

Se ha administrado doxazosina convencional sin ninguna interacción medicamentosa adversa en ensayos clínicos con diuréticos tiazídicos, furosemida, agentes β -bloqueantes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, fármacos hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos o anticoagulantes. Sin embargo, no se dispone de datos procedentes de estudios formales de interacción fármaco/fármaco.

Los estudios *in vitro* indican que doxazosina es un sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Se debe tener precaución cuando se administre doxazosina concomitantemente con un inhibidor potente del CYP3A4 como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol (ver sección 5.2).

Doxazosina potencia la actividad reductora de presión sanguínea de otros α -bloqueantes y otros antihipertensivos.

En un ensayo clínico abierto, aleatorio, controlado con placebo con 22 voluntarios sanos varones, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina el día 1 de un régimen de cuatro días con cimetidina oral (400 mg dos veces al día) se tradujo en un aumento del 10 % del AUC medio de doxazosina sin cambios estadísticamente significativos en la $C_{m\acute{a}x}$ media y semivida media de doxazosina. El aumento del 10 % en el AUC medio de doxazosina con cimetidina está dentro de la variabilidad interindividual (27 %) del AUC medio de doxazosina con placebo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Indicación de hipertensión:

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 solo debe usarse durante el embarazo cuando, bajo la opinión del médico, el beneficio potencial es mayor que el potencial riesgo. Aunque no se observaron efectos teratogénicos en ensayos con animales, se ha detectado supervivencia fetal reducida en animales con dosis extremadamente altas (ver sección 5.3).

Lactancia

Se ha demostrado que la excreción de doxazosina en leche materna es muy baja (siendo la dosis relativa para el lactante inferior al 1%). No obstante, los datos en humanos son muy limitados. No se puede excluir el riesgo para el neonato o lactante y por tanto, doxazosina solo debe utilizarse cuando en opinión del médico el beneficio potencial supere el potencial riesgo.

Indicación de hiperplasia prostática benigna:

Esta sección no es aplicable.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir o manejar maquinaria puede verse alterada, especialmente al comienzo de la terapia.

4.8. Reacciones adversas

Hipertensión: en ensayos clínicos que involucraron a pacientes con hipertensión, las reacciones adversas más comunes asociadas con la terapia con doxazosina fueron de tipo postural (raramente asociadas con desmayos) o no específicas.

Hiperplasia prostática benigna: la experiencia en ensayos clínicos controlados en HBP indica un perfil de acontecimientos adversos similar al observado en hipertensión.

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con doxazosina de acuerdo a las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Leucopenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Gota, aumento del apetito, anorexia			
Trastornos psiquiátricos			Agitación, depresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		Somnolencia, mareo,	Accidente cerebrovascul		Mareo postural,	

		cefalea	ar, hipoestesia, síncope, temblor		parestesia	
Trastornos oculares					Visión borrosa	Síndrome de iris flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Acúfenos			
Trastornos cardíacos		Palpitación, taquicardia	Angina de pecho, infarto de miocardio		Bradicardia, arritmias cardíacas	
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipotensión postural			Sofocos	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bronquitis, tos, disnea, rinitis	Epistaxis		Broncoespasmo	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas	Estreñimiento, flatulencia, vómitos, gastroenteritis, diarrea			
Trastornos hepatobiliares			Pruebas de función hepática anormales		Colestasis, hepatitis, ictericia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Erupción cutánea		Urticaria, alopecia, púrpura	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, mialgia	Artralgia	Calambres musculares, debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Cistitis, incontinencia urinaria	Disuria, micciones frecuentes, hematuria	Poliuria	Aumento de la diuresis, trastorno de la micción, nicturia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Impotencia		Ginecomastia, priapismo	Eyaculación retrógrada
Trastornos		Astenia,	Dolor, edema		Fatiga,	

generales y alteraciones en el lugar de administración		dolor torácico, enfermedad de tipo gripal, edema periférico	facial		malestar general	
Exploraciones complementarias			Aumento de peso			

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Si la sobredosis produjera hipotensión, colocar al paciente inmediatamente en posición supina con la cabeza hacia abajo. Otras medidas de soporte pueden ser apropiadas en casos individuales.

Si esta medida resultara inadecuada, deberá tratarse el choque primeramente con expansores plasmáticos. Si fuera necesario se utilizará a continuación un vasopresor. Deberá controlarse y mantenerse la función renal si fuera necesario. No está indicada la diálisis ya que doxazosina presenta unión alta a proteínas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Doxazosina es un antagonista potente y selectivo de los adrenorreceptores alfa-1 postsinápticos.

Esta acción produce una disminución de la presión arterial sistémica. La doxazosina es apropiada para la administración oral en un régimen de una vez al día en pacientes con hipertensión esencial.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que doxazosina está libre de efectos metabólicos adversos y es adecuada para su uso en pacientes con diabetes mellitus coexistente, gota y resistencia a la insulina.

Doxazosina es adecuada para el uso en pacientes con asma coexistente, hipertrofia ventricular izquierda y en pacientes de edad avanzada. Se ha demostrado que el tratamiento con doxazosina da como resultado la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, la inhibición de la agregación plaquetaria y la actividad potenciada del activador del plasminógeno tisular. Además, Doxazosin mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con deterioro.

Doxazosina, además de su efecto antihipertensivo, en estudios a largo plazo ha producido una reducción modesta en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos y, por lo tanto, puede ser de particular beneficio para pacientes hipertensos con hiperlipidemia concomitante.

La administración de doxazosina a pacientes con HBP sintomática produce una mejora significativa en la urodinámica y los síntomas. Se cree que el efecto en la HBP es el resultado del bloqueo selectivo de los

adrenoreceptores alfa localizados en el estroma muscular y la cápsula de la próstata, y en el cuello de la vejiga.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, en humanos (adultos varones jóvenes o ancianos de cualquier sexo), doxazosina se absorbe bien y aproximadamente dos tercios de la dosis es biodisponible.

Biotransformación/eliminación

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

La doxazosina se metaboliza ampliamente en el hombre y en las especies animales evaluadas, siendo las heces la ruta predominante de excreción.

La semivida media de eliminación plasmática es de 22 horas, lo que hace que el fármaco sea adecuado para la administración una vez al día.

Después de la administración oral de doxazosina, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos son bajas. El metabolito más activo (6'-hidroxi) está presente en el hombre a una cuadragésima parte de la concentración plasmática del compuesto original, lo que sugiere que la actividad antihipertensiva se debe principalmente a la doxazosina.

Sólo se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y sobre los efectos de fármacos conocidos con influencia sobre el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina). En un estudio clínico de 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada, la administración de una dosis única de doxazosina causó un incremento del 43 % del AUC y un descenso del 40 % en el aclaramiento oral aparente. Al igual que con cualquier medicamento completamente metabolizado por el hígado, doxazosina debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

La doxazosina se metaboliza en gran parte en el hígado. Los estudios *in vitro* indican que la vía principal de eliminación es a través del CYP3A4; sin embargo, las vías metabólicas del CYP2D6 y CYP2C9 también están implicadas en la eliminación, aunque en menor medida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgo especial para humanos en base a estudios animales convencionales en farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Aunque no se observaron efectos teratogénicos en las pruebas con animales, se observó una supervivencia fetal reducida en animales a dosis aproximadamente 300 veces mayores que la dosis máxima recomendada en humanos.

Los estudios en ratas en período de lactancia tratadas con una dosis oral única de doxazosina radioactiva indican que doxazosina se acumula en la leche de rata con un máximo de concentración aproximadamente 20 veces mayor que la concentración plasmática materna.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina

Lactosa anhidra

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)

Esterato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC-PVDC-Aluminio:

Tamaño de envase: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 y 140 comprimidos.

Frascos de PEAD:

Tamaño de envase: 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.
c/ Hermosilla 11, 4º A
28001 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Doxazosina Aurobindo 2 mg comprimidos EFG: 73.323

Doxazosina Aurobindo 4 mg comprimidos EFG: 73.320

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

Fecha de la primera autorización: Enero 2011

Fecha de la última renovación: Agosto 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020