

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina NEO Mylan Pharmaceuticals 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 8 mg de doxazosina (como mesilato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos blancos, redondos y biconvexos, con la inscripción “DH” en un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial.

Tratamiento sintomático de la hiperplasia benigna de próstata.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis máxima recomendada es de 8 mg de doxazosina una vez al día.

Hipertensión esencial

Adultos y pacientes de edad avanzada:

La dosis normal es de 4 mg de doxazosina una vez al día. En caso necesario, se puede incrementar la dosis a 8 mg una vez al día. El efecto óptimo puede tardar en alcanzarse hasta cuatro semanas.

Doxazosina NEO Mylan Pharmaceuticals puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros medicamentos, por ejemplo, diuréticos tiazídicos, bloqueantes de los adrenorreceptores beta, antagonistas del calcio o inhibidores de la ECA.

Tratamiento sintomático de la hiperplasia benigna de próstata

Adultos y pacientes de edad avanzada:

La dosis normal es de 4 mg de doxazosina una vez al día. En caso necesario, se puede incrementar la dosis a 8 mg una vez al día. Para obtener un efecto óptimo pueden ser necesarias hasta 4 semanas

La doxazosina puede utilizarse tanto en pacientes hipertensos como normotensos con hiperplasia benigna de próstata. La bajada de la tensión arterial en los pacientes normotensos es, por lo general, insignificante.

Se debe monitorizar atentamente al paciente durante la fase inicial del tratamiento debido al riesgo de efectos adversos ortostáticos.

No se han realizado estudios de respuesta a la dosis con los comprimidos de liberación prolongada de doxazosina, lo que significa que no se ha demostrado aún un efecto mayor al aumentar la dosis (hasta 8 mg).

Edad avanzada:

Se recomienda administrar la dosis normal para adultos.

Insuficiencia renal:

Dado que no hay ningún cambio en las propiedades farmacocinéticas de la doxazosina en los pacientes con insuficiencia renal, y como no hay signos de que la doxazosina agrave la insuficiencia renal existente, se puede utilizar la dosis normal en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

La doxazosina deberá administrarse con especial precaución en pacientes con signos de alteración hepática leve o moderada. Ya que no hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso de la doxazosina en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica:

Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de la doxazosina en niños y adolescentes. La doxazosina no está recomendada para uso en población pediátrica menor de 18 años de edad.

Forma de administración

Vía oral.

Doxazosina NEO Mylan Pharmaceuticals se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con una cantidad suficiente de líquido. No deben masticarse, partirse ni triturarse.

4.3. Contraindicaciones

Doxazosina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o quinazolines (p. ej. prazosina, terazosina).
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- Pacientes con hiperplasia benigna de próstata junto con obstrucción del flujo en las vías urinarias superiores, infección urinaria crónica o cálculos en la vejiga.
- Pacientes con antecedentes de obstrucción gastrointestinal, obstrucción esofágica o algún grado de disminución del diámetro del lumen del tubo digestivo.
- Durante la lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con hipotensión.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Información que debe facilitarse al paciente

Se debe informar a los pacientes que los comprimidos de doxazosina deben tragarse enteros. Los pacientes no deben masticar, partir ni triturar los comprimidos.

Para algunas formulaciones de liberación prolongada, el principio activo está contenido en una envoltura no absorbible e inerte, diseñada para controlar la liberación del medicamento durante un periodo prolongado. Tras el tránsito por el tubo digestivo, se elimina la envoltura vacía del comprimido. Se debe informar a los pacientes que no se preocupen si, de vez en cuando, observan restos en las heces que se parezcan a un comprimido.

Inicio del tratamiento

En relación con las propiedades de bloqueo alfa de la doxazosina, los pacientes pueden presentar hipotensión ortostática evidenciada por mareos y debilidad o, raramente, por la pérdida del conocimiento (síncope), particularmente al comienzo del tratamiento. Por lo tanto, es prudente la práctica médica para monitorizar la tensión arterial al iniciar el tratamiento, a fin de minimizar los posibles efectos ortostáticos. Se debe advertir al paciente que evite las situaciones en las que podría producirse una lesión en caso de mareos o debilidad durante el inicio del tratamiento con doxazosina.

Uso en pacientes con enfermedades cardiacas agudas

Al igual que ocurre con otros antihipertensores vasodilatadores, se recomienda precaución de conformidad con la praxis médica cuando se administra doxazosina a pacientes con las siguientes enfermedades cardiacas agudas:

- edema pulmonar debido a una estenosis aórtica o mitral;
- insuficiencia cardiaca con gasto elevado
- insuficiencia cardiaca del lado derecho debida a una embolia pulmonar o derrame pericárdico;
- insuficiencia cardiaca del ventrículo izquierdo con baja presión de llenado.

Insuficiencia hepática

Al igual que ocurre con cualquier otro medicamento que se metaboliza totalmente en el hígado, la doxazosina debe administrarse con especial precaución en pacientes con indicios de insuficiencia hepática. Ya que no hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Cambios gastrointestinales

Un tiempo anormalmente corto de tránsito a través del tubo digestivo (p. ej., después de una resección quirúrgica) puede dar lugar a una absorción incompleta. Dada la larga semivida de la doxazosina, se desconoce la importancia clínica de este hecho.

Como en el caso de otros materiales indeformables, la administración de doxazosina en pacientes con estenosis gastrointestinal grave preexistente (patológica o iatrogénica) debería realizarse con cuidado.

Raramente se han descrito casos de aparición de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingesta de otro tipo de medicamento también presentado en formato indeformable y de liberación prolongada.

Uso con inhibidores de la PDE-5

Tenga cuidado al usar concomitantemente inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) (p. ej., sildenafil, tadalafil y vardenafil) y doxazosina, ya que ambos fármacos tienen efectos vasodilatadores y podrían ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. Con el fin de reducir el riesgo a desarrollar hipotensión ortostática, el tratamiento del paciente con bloqueantes alfa adrenérgicos debe ser estable antes de comenzar a tomar inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la PDE-5 con la menor dosis posible y respetar un intervalo de 6 horas después de tomar doxazosina. No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina.

Uso en pacientes que se vayan a someter a cirugía de cataratas

El “Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio” (IFIS variación del síndrome de pupila pequeña), se ha observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes que reciben o han recibido previamente tratamiento con tamsulosina. Asimismo, se han descrito informes aislados con otros bloqueantes alfa-1 y, no se puede descartar la posibilidad de un efecto de la clase. Ya que el IFIS puede aumentar las complicaciones durante la intervención de cataratas, antes de la cirugía se debe informar al cirujano oftalmólogo sobre el uso actual o anterior de bloqueantes alfa-1.

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 sistemática de cáncer de próstata

El cáncer de próstata causa muchos de los síntomas asociados a la HBP y ambos trastornos podrían coexistir. Antes de comenzar el tratamiento con doxazosina para hacer frente a los síntomas de la HBP, debe descartarse primero la existencia del cáncer de próstata.

La doxazosina puede afectar a la actividad de la renina plasmática y a la excreción urinaria del ácido vainillilmandélico.

Esto debe tenerse en cuenta al interpretar los datos de laboratorio.

Doxazosina NEO Mylan Pharmaceuticals contiene sodio.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1mmol) de sodio por comprimido, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”,

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (p. ej., sildenafil, tadalafil, vardenafil) y doxazosina puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.4). No se han realizado estudios con las formulaciones de liberación prolongada de doxazosina

La mayor parte (98%) de la doxazosina se une a las proteínas plasmáticas. Los datos *in vitro* de plasma humano indican que la doxazosina no afecta a la unión a proteínas de la digoxina, warfarina, fenitoína o indometacina.

Ciertos estudios *in vitro* sugieren que la doxazosina es un sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Se debe tener precaución al administrar doxazosina de forma concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4, como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol (ver sección 5.2).

La doxazosina convencional, se ha administrado con diuréticos tiazídicos, furosemida, bloqueantes beta, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, hipoglucémicos orales, uricosúricos y anticoagulantes, sin producirse interacciones farmacológicas adversas en la experiencia clínica. Sin embargo, no se dispone de datos de estudios formales de interacción fármaco/fármaco.

La doxazosina potencia la actividad reductora de la tensión arterial de otros bloqueantes alfa y de otros antihipertensores.

En un ensayo abierto, aleatorizado y controlado con placebo, llevado a cabo con 22 voluntarios varones sanos, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina en el día 1 de una pauta de 4 días de cimetidina oral (400 mg dos veces al día) produjo un aumento del 10% en el AUC media de doxazosina, y ningún cambio estadísticamente significativo en la $C_{\text{máx}}$ media y en la semivida media de la doxazosina. El aumento del 10% en el AUC media de la doxazosina con cimetidina está dentro de la variación interindividual (27%) del AUC media de la doxazosina con placebo.

Los antiirreumáticos no esteroideos o estrógenos pueden disminuir el efecto reductor de la tensión arterial de la doxazosina.

Los simpaticomiméticos pueden disminuir el efecto reductor de la tensión arterial de la doxazosina; la doxazosina puede reducir la tensión arterial y las reacciones vasculares de la dopamina, efedrina, adrenalina, metaraminol, metoxamina y fenilefrina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Para la indicación de hipertensión:

Embarazo

Ya que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, no se ha establecido la seguridad de la doxazosina durante el embarazo. Por lo tanto, la doxazosina debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio supera el riesgo. Aunque no se observaron efectos teratógenos en las pruebas en animales, se observó una reducción de la supervivencia fetal en animales con dosis elevadas (ver sección 5.3).

Lactancia

La doxazosina está contraindicada durante la lactancia, ya que el medicamento se acumula en la leche de las ratas lactantes y no hay datos en relación con la excreción del fármaco en la leche materna de las mujeres en periodo de lactancia.

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

Fertilidad

Los estudios realizados en animales revelaron una reducción de la fertilidad en las ratas macho tratadas con doxazosina en concentraciones (20 mg/kg/día) mucho mayores que la dosis diaria recomendada en seres humanos (0,13 mg/kg/día, es decir, 8 mg/día en una persona de 60 kg). Este efecto revirtió dos semanas después de suspender el medicamento (ver sección 5.3). No se ha descrito ningún efecto producido por la doxazosina en la fertilidad de seres humanos varones.

Para la indicación de hiperplasia benigna de próstata:

Esta sección no procede.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la doxazosina en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, especialmente al iniciar el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención:

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

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias, infección de las vías urinarias
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica al medicamento
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Poco frecuentes	Anorexia, gota, aumento del apetito
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes	Ansiedad, depresión, insomnio
	Muy raras	Inquietud, nerviosismo
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Mareos, cefalea, somnolencia
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, hipoestesia, síncope, temblor
	Muy raras	Mareos ortostáticos, parestesia
<i>Trastornos oculares</i>	Muy raras	Visión borrosa
	Frecuencia no conocida	Síndrome del 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
	Muy raras	Bradicardia, arritmia cardíaca
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
	Muy raras	Sofocos
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Bronquitis, tos, disnea, rinitis
	Poco frecuentes	Epistaxis
	Muy raras	Broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, sequedad de boca, náuseas
	Poco frecuentes	Estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, gastroenteritis
	Raras	Obstrucción gastrointestinal
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Poco frecuentes	Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática
	Muy raras	Colestasis, hepatitis, ictericia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Prurito

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
	Poco frecuentes	Exantema
	Muy raras	Alopecia, púrpura, urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Lumbalgia, mialgia
	Poco frecuentes	Artralgia
	Muy raras	Calambres musculares, debilidad muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuentes	Cistitis, incontinencia urinaria
	Poco frecuentes	Disuria, hematuria, aumento de la frecuencia miccional
	Muy raras	Trastorno miccional, nicturia, poliuria, aumento de la diuresis
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Frecuentes	Impotencia
	Muy raras	Ginecomastia, priapismo
	Frecuencia no conocida	Eyaculación retrógrada
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Astenia, dolor de tórax, síntomas seudogripales, edema periférico
	Poco frecuentes	Dolor, edema facial
	Muy raras	Fatiga, malestar
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco frecuentes	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 produce hipotensión, se debe colocar al paciente inmediatamente en posición supina, con la cabeza más baja en relación al cuerpo. En casos individuales, y si se considera adecuado, se emplearán otras medidas complementarias.

Toxicidad

Los datos sobre el efecto de las sobredosis son limitados. Un adulto que había tomado 16 mg de doxazosina en ayunas sufrió un síncope. Un paciente de 13 años presentó intoxicación moderada después de tomar una dosis máxima de 40 mg de doxazosina.

Síntomas:

Cefalea, mareos, inconsciencia, síncope, disnea, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia. Náuseas, vómitos. Posiblemente hipoglucemia, hipopotasiemia.

Tratamiento:

Vaciado ventricular y carbón activado si es necesario. En casos de hipotensión: bajar la posición de la cabeza, administrar líquidos por vía intravenosa y, si es necesario, vasopresores (por ejemplo, noradrenalina o efedrina). Administrar el tratamiento sintomático necesario.

Ya que la doxazosina se une con alta afinidad a las proteínas plasmáticas, no está indicada la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiadrenérgicos de acción periférica, antagonistas de los adrenorreceptores alfa, código ATC: C02CA04.

Mecanismo de acción

El principio activo en Doxazosina NEO Mylan Pharmaceuticals es doxazosina, que es un derivado de la quinazolina. Doxazosina tiene un efecto vasodilatador a través de un bloqueo competitivo y selectivo de los receptores postsinápticos α -1 situados en la vasculatura y el cuello vesical, la cápsula y el estroma muscular prostático.

Se ha demostrado que la doxazosina es un bloqueante eficaz del subtipo 1A de los receptores α -1 adrenérgicos que forman más del 70 % de todos los subtipos de receptores de la próstata.

Efectos farmacodinámicos

Con la administración una vez al día, la tensión arterial disminuye de forma clínicamente significativa durante todo el día y durante 24 horas tras la ingesta.

No se ha observado el desarrollo de tolerancia durante el tratamiento a largo plazo con los comprimidos convencionales de doxazosina. Rara vez aumenta la actividad de la renina plasmática y se presenta taquicardia durante el tratamiento de mantenimiento.

La doxazosina tiene un efecto beneficioso en los lípidos de la sangre, con un aumento moderado de la proporción de colesterol HDL/total (aproximadamente entre el 4 y el 13% del valor basal). Todavía no se ha establecido la importancia clínica de estos hallazgos.

La doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con alteración de la sensibilidad. El tratamiento con los comprimidos convencionales de doxazosina ha demostrado producir una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. No se han realizado estudios para investigar el efecto en la mortalidad y morbilidad.

La doxazosina administrada a lo largo del periodo de posología recomendado no tiene ningún efecto, o un efecto limitado, sobre la presión arterial de los pacientes normotensos.

Eficacia clínica y seguridad:

Hipertensión:

Los datos de dos estudios del efecto de la dosis (con un total de 630 pacientes que recibieron tratamiento con doxazosina) han demostrado que los pacientes tratados con los comprimidos convencionales en dosis de 1 mg, 2 mg o 4 mg están igualmente bien controlados con el tratamiento con comprimidos de liberación prolongada de 4 mg de doxazosina.

Los análisis provisionales del estudio titulado “Ensayo del tratamiento antihipertensor y reductor de lípidos para evitar la parada cardíaca” (ALLHAT) han demostrado que los pacientes con hipertensión y al menos otro factor de riesgo clínico de enfermedad cardíaca coronaria, que reciben tratamiento con doxazosina, se exponen a un riesgo de insuficiencia cardíaca crónica dos veces mayor que los pacientes tratados con clortalidona. Asimismo, el riesgo de presentar trastornos cardiovasculares clínicamente significativos fue un 25% mayor. Debido a estos hallazgos, se suspendió el grupo de doxazosina del estudio ALLHAT. No hubo ninguna diferencia en la mortalidad.

Estos resultados son difíciles de interpretar por diversos motivos, entre ellos las diferencias en el efecto en la tensión arterial sistólica y la retirada de los diuréticos en el grupo tratado con doxazosina antes de comenzar el tratamiento. Todavía no se han evaluado por completo los resultados.

Hiperplasia benigna de próstata

Se ha demostrado que la doxazosina inhibe las contracciones prostáticas inducidas por la fenilefrina en la próstata. Se han encontrado concentraciones altas de adrenorreceptores alfa 1 en el músculo liso de la próstata, la parte proximal de la uretra y la base de la vejiga urinaria. Estos median en el tono del músculo liso de la parte prostática de la uretra. El bloqueo de los adrenorreceptores alfa 1 con doxazosina reduce el tono del músculo de la parte prostática de la uretra, lo que facilita el flujo urinario. Esto representa la base farmacológica para el uso clínico de la doxazosina en el tratamiento de la hipertrofia benigna de próstata.

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia (con un total de 1.317 pacientes tratados con doxazosina) únicamente en pacientes con valores basales de I-PSS >12 y flujo urinario máximo <15 ml/seg. Los datos de estos estudios indican que los pacientes que están bien controlados con los comprimidos convencionales de doxazosina con dosis de 1 mg, 2 mg o 4 mg están igualmente bien controlados con los comprimidos de liberación prolongada de 4 mg de doxazosina.

Se ha demostrado que la doxazosina es eficaz y segura en el tratamiento a largo plazo de la hiperplasia benigna de próstata.

En un ensayo clínico controlado, el tratamiento con doxazosina en pacientes con disfunción eréctil se asoció con una mejora de la función sexual.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción/distribución

Tras la administración por vía oral de dosis terapéuticas, la doxazosina de los comprimidos de liberación prolongada se absorbe bien; las concentraciones máximas en sangre se alcanzan gradualmente al cabo de 8 a 9 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas son aproximadamente un tercio de las concentraciones obtenidas tras la administración de la misma dosis de un comprimido convencional de doxazosina. Sin embargo, las concentraciones mínimas a las 24 horas son comparables en ambas formulaciones.

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

La liberación controlada del comprimido de liberación prolongada de doxazosina deriva en un perfil plasmático más suave.

La relación “máximo/mínimo” de la doxazosina es menos de la mitad de la observada en la formulación convencional.

En un estado de equilibrio, la biodisponibilidad relativa de la doxazosina de liberación prolongada, en comparación con la formulación convencional, fue del 54 % para la dosis de 4 mg y del 59 % para la dosis de 8 mg.

Biotransformación/eliminación

La doxazosina se metaboliza de forma extensa y se excreta <5% como medicamento sin alterar. La doxazosina se metaboliza 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 a través de la enzima CYP 3A4; sin embargo, las vías metabólicas CYP 2D6 y CYP 2C9 también están implicadas en la eliminación, pero en menor medida.

La eliminación plasmática es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de 22 horas, lo que proporciona la base para una pauta posológica de una vez al día.

Pacientes de edad avanzada:

Los estudios farmacocinéticos con comprimidos de liberación prolongada de doxazosina en personas de edad avanzada no han mostrado ningún cambio significativo en comparación con los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal:

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina en pacientes con insuficiencia renal no mostraron ningún cambio significativo en comparación con los pacientes que presentan función renal normal.

Insuficiencia hepática:

Los datos de los pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En un estudio clínico en el que participaron doce pacientes con insuficiencia hepática moderada, una dosis única de doxazosina produjo un aumento en el AUC del 43% y una disminución en el aclaramiento oral del 40%.

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 con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción.

Carcinogenicidad

La administración crónica en la dieta (durante 24 meses) de doxazosina en dosis que alcanzaron las dosis máximas toleradas no ocasionó ningún aumento en la incidencia de tumores en ratas. La dosis más alta evaluada en este estudio se asoció a un valor del AUC (una determinación de la exposición sistémica) de unas 8 veces el AUC en seres humanos. El medicamento tampoco mostró actividad carcinógena en ratones.

Mutagenicidad

Los estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* no revelaron potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Los estudios realizados en ratas revelaron una disminución de la fertilidad en machos tratados con doxazosina en dosis orales de 20 mg/kg/día (pero no con dosis de 5 o 10 mg/kg/día), con un AUC aproximadamente 4 veces mayor que el AUC en seres humanos con dosis de 12 mg/día. Este efecto revirtió dos semanas después de suspender el medicamento.

No se ha descrito ningún efecto producido por la doxazosina en la fertilidad de seres humanos varones. La doxazosina no mostró potencial teratógico en ratas ni en conejos.

La doxazosina se acumula en la leche de las ratas lactantes. No hay información sobre la excreción de este fármaco en la leche de las mujeres lactantes. El uso de doxazosina está contraindicado durante la lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Óxido de polietileno
Celulosa microcristalina
Povidona (K29-32)
Butilhidroxitolueno (E-321)
Todo-rac- α -tocoferol
Sílice coloidal anhidra
Estearil fumarato sódico

Recubrimiento del comprimido

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), dispersión del 30%
Sílice coloidal anhidra
Macrogol 1300-1600
Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC/PVdC/Alu.

Tamaños de envase:

7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 comprimidos.
Envases tipo calendario: 7, 14, 28, 56 y 98 comprimidos.
Envases perforado unidosis: 50 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74976

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

Fecha de la primera autorización: 12/mayo/2013
Fecha de la última renovación: 30/diciembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2020