

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina ratiopharm 2 mg comprimidos EFG.
Doxazosina ratiopharm 4 mg comprimidos EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Doxazosina ratiopharm 2 mg

Cada comprimido contiene 2,425 mg de doxazosina mesilato equivalente a 2 mg de doxazosina

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 0,08 mg del colorante amarillo anaranjado S (E110), 1,20 mg de almidón glicolato sódico de patata, 40,44 mg de lactosa monohidrato y 0,0599 mg de sodio.

Doxazosina ratiopharm 4 mg

Cada comprimido contiene 4,85 mg de doxazosina mesilato equivalente a 4 mg de doxazosina

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 0,16 mg del colorante amarillo anaranjado S (E110), 2,40 mg de almidón glicolato sódico de patata, 80,88 mg de lactosa monohidrato y 0,1198 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Doxazosina ratiopharm 2 mg

Comprimidos de color rosa anaranjado, biconvexos, ranurados en las dos caras, y grabado con “DZS 2” en una cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Doxazosina ratiopharm 4 mg

Comprimidos de color rosa anaranjado, biconvexos, ranurados en las dos caras, y grabado con “DZS 4” en una cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

La doxazosina está indicada en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, pudiendo utilizarse como terapia inicial para controlar la tensión arterial en la mayoría de los pacientes.

En los pacientes que no se controlan adecuadamente con un único fármaco antihipertensivo, doxazosina puede utilizarse solo o en combinación con un diurético tiazídico, un beta bloqueante, un antagonista del calcio o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Hiperplasia prostática benigna

La doxazosina está indicada también en el tratamiento de la obstrucción del flujo urinario y en los síntomas asociados con hiperplasia prostática benigna (HPB).

La doxazosina puede utilizarse en pacientes con HPB, ya sean hipertensos o normotensos (ver sección 4.4). Aquellos pacientes con ambas patologías, hipertensión y HPB, pueden ser tratados con doxazosina como monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión

El rango habitual de dosificación de doxazosina es de 1 a 16 mg al día.

Se recomienda iniciar el tratamiento con la administración de 1 mg de doxazosina, una vez al día durante una o dos semanas. Esta dosis puede ser aumentada a 2 mg de doxazosina una vez al día, durante una o dos semanas. Si fuera necesario, la dosis diaria debe ser aumentada gradualmente a 4 mg, 8 mg y 16 mg durante intervalos similares de tiempo. Este incremento estará determinado por la respuesta del paciente para alcanzar la reducción deseada en la tensión arterial.

La dosis habitual es de 2-4 mg de doxazosina una vez al día.

Hiperplasia prostática benigna

La dosis inicial de doxazosina es de 1 mg, administrado una vez al día. Dependiendo de la urodinámica individual de cada paciente y de la sintomatología asociada a la HPB, la dosis se puede incrementar a 2 mg, 4 mg y hasta una dosis máxima de 8 mg. El intervalo de tiempo entre las dosis es de 1 a 2 semanas. La dosis recomendada usualmente es de 2 a 4 mg una vez al día.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Dado que la farmacocinética de doxazosina no se modifica en pacientes con insuficiencia renal, y que no hay evidencias de que doxazosina agrave una disfunción renal ya existente, se puede utilizar la dosis habitualmente recomendada.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Doxazosina se puede administrar tanto por la mañana como por la noche.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a doxazosina, así como a otras quinazolininas (p.e. prazosina, terazosina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- Pacientes con hiperplasia benigna de próstata y con congestión del tracto urinario superior, infección crónica del tracto urinario o litiasis vesical concomitantes.
- Durante la lactancia (ver sección 4.6).
- Hipotensión.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipertensión arterial

El tratamiento con doxazosina debe iniciarse con la dosis de 1 mg, la cual se incrementará de forma gradual, cada 1-2 semanas, hasta alcanzar la dosis eficaz. No debe iniciarse el tratamiento con doxazosina con una dosis diferente a la señalada de 1 mg/día. La adición de fármacos antihipertensivos adicionales debe ser hecha con precaución.

Uso en pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad y de eficacia de la doxazosina en HPB es similar en pacientes de edad avanzada (edad \geq 65 años) y en jóvenes (edad $<$ 65 años).

Hiperplasia prostática benigna

Doxazosina, como otros agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos-, puede producir una hipotensión acusada, especialmente hipotensión postural y, raramente síncope asociado con la administración de la primera o primeras dosis. La aparición de síncope se ha observado en menos del 1% de los pacientes y en ningún caso fue severo o prolongado. En la mayoría de los casos en que se produce, es atribuible a una excesiva hipotensión ortostática. Ocasionalmente, el episodio sincopal está precedido por una taquicardia severa, con una frecuencia cardíaca de 120/160 latidos/minuto.

El episodio sincopal puede aparecer después de la toma inicial del medicamento, tras un aumento demasiado rápido de las dosis, o por el uso simultáneo de otra sustancia antihipertensiva. El episodio sincopal puede controlarse limitando la dosis inicial y administrando con prudencia cualquier otro hipotensor.

Si se produce el síncope hay que acostar al paciente y administrarle el tratamiento adecuado

No se debe administrar ningún alfabloqueante a pacientes con historial de síncope durante la micción.

Inicio del tratamiento

Aunque la posibilidad de síncope es el efecto ortostático más severo de doxazosina, hay otros síntomas más comunes producidos por el descenso de la presión sanguínea, tales como vértigos, somnolencia, aturdimiento y palpitaciones. Los pacientes con ocupaciones en los que estos efectos representen un problema potencial deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes deben conocer la posibilidad de síncope y síntomas ortostáticos, especialmente al inicio de la terapia y evitar conducir o hacer trabajos peligrosos durante las 12 horas siguientes a la administración de la dosis inicial, cuando se incrementa la dosis y después de la interrupción de la terapia al restaurar el tratamiento.

Si aparecen síntomas de descenso de la presión sanguínea, aunque esos síntomas no son siempre ortostáticos, el paciente debe sentarse o tumbarse, teniendo cuidado al incorporarse. Si el vértigo, el aturdimiento o las palpitaciones son molestas se debe considerar el ajuste de la dosis. Los pacientes tratados con doxazosina pueden tener amodorramiento o somnolencia; por ello deben evitar conducir u operar con maquinaria pesada.

La administración conjunta con otros antihipertensivos debe hacerse con especial precaución para evitar la posibilidad de la hipotensión, y puede ser necesario reducir o ajustar las dosis del antihipertensivo y/o ajustar la dosis de doxazosina.

Uso en pacientes con cardiopatías agudas

Como con otros antihipertensivos vasodilatadores, es una práctica médica prudente aconsejar precaución cuando se administra doxazosina en las siguientes cardiopatías agudas:

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Como con cualquier otro fármaco metabolizado en su totalidad por el hígado, doxazosina debe ser administrado con precaución en aquellos pacientes con insuficiencia hepática evidente (ver sección 5.2). No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que no hay experiencia clínica en estos pacientes.

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 bloqueantes alfa-adrenérgicos y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Debido a que el 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 bloqueante alfa-1 adrenérgico como doxazosina.

Uso con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (PDE-5)

La administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo) debe realizarse con precaución, ya que ambos medicamentos tienen efectos vasodilatadores que en algunos pacientes puede producir hipotensión sintomática. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, sólo si el paciente está hemodinámicamente estabilizado con alfa bloqueantes. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa utilizando la dosis más baja posible y respetando un intervalo de 6 horas desde la administración de doxazosina. No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina.

Priapismo: Se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con alfa-1-bloqueantes como la doxazosina en la experiencia post-comercialización. 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.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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 de la 5 fosfodiesterasa

La administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.4).

No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina.

Otros

La mayor parte del fármaco, se une a las proteínas plasmáticas (98%). Los datos “in vitro” en plasma humano indican que doxazosina no tiene efecto sobre la unión a proteínas de digoxina, warfarina, fenitoína e indometacina. Doxazosina ha sido administrado durante la experiencia clínica, sin observarse efecto adverso alguno por interacción del fármaco con diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antibióticos, hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos y anticoagulantes. No obstante, no existen datos de estudios de interacción farmacológica formales.

Doxazosina potencia la acción de otros alfa-bloqueantes y otros antihipertensivos en la disminución de la presión arterial.

En un estudio abierto, randomizado, controlado con placebo en 22 voluntarios sanos, la administración de un única dosis de 1 mg de doxazosina en día 1, durante un régimen de 4 días con cimetidina oral (400 mg

dos veces al día), produjo un aumento del 10% en el AUC medio de doxazosina, y ningún cambio estadísticamente significativo en los valores medios de la C_{max} y semivida de doxazosina. El aumento del 10% en la AUC media de doxazosina con cimetidina está dentro de la variabilidad interindividual (27%) de la AUC media de doxazosina con placebo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de doxazosina en mujeres embarazadas.

Aunque los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción, se ha observado una disminución en la supervivencia del feto en animales a dosis extremadamente altas (300 veces superiores a la dosis máxima recomendada para el hombre).

No debe utilizarse Doxazosina ratiopharm durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con doxazosina.

Lactancia

Doxazosina está contraindicada durante la lactancia, dado que se acumula en la leche de ratas lactantes y no se dispone de información sobre la excreción del medicamento en leche materna. Como alternativa, las mujeres deben interrumpir la lactancia cuando el tratamiento con doxazosina sea necesario.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para desarrollar actividades, tales como el manejo de maquinaria o la conducción de vehículos a motor, puede verse disminuida, sobre todo al comienzo del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias utilizadas son las siguientes: 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 por órganos y sistemas	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco Frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Muy Raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
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 la nutrición		Anorexia, gota, aumento del apetito			
Trastornos psiquiátricos		Agitación, ansiedad, depresión, insomnio, nerviosismo			
Trastornos del	Mareos, cefalea,	Accidente		Mareo postural,	

sistema nervioso	somnolencia	cerebrovascular, hipoestesia, síncope, temblor		parestesia	
Trastornos oculares				Visión borrosa	Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Tinnitus			
Trastornos cardiacos	Palpitaciones, taquicardia	Angina de pecho, infarto de miocardio		Bradycardia, arritmias cardiacas	
Trastornos vasculares	Hipotensión, hipotensión postural,			Acaloramiento	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquitis, tos, disnea, rinitis	Epistaxis		Broncoespamo	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas	Estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, gastroenteritis			
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de función hepática anormales		Colestasis, hepatitis, ictericia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Erupción cutánea		Alopecia, purpura, urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, mialgia	Artralgia		Calambres musculares, debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios	Cistitis, incontinencia urinaria	Disuria, hematuria, micciones frecuentes	Poliuria	Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la diuresis	
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas		Impotencia		Ginecomastia, priapismo	Eyacuación retrógrada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, dolor torácico, enfermedad de tipo gripal, edema periférico	Dolor, edema facial		Fatiga , 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](https://www.notificaram.es).

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede producir hipotensión. Por lo tanto, en este caso, el paciente debe ser colocado 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 apropiadas en cada caso.

Dado que doxazosina se une en alto grado a proteínas plasmáticas, no está indicada la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos.

Código ATC: C02CA04

Doxazosina ejerce su efecto vasodilatador, por medio del bloqueo selectivo y competitivo de los adrenorreceptores alfa-1 postsinápticos. La administración de doxazosina provoca una reducción clínicamente significativa de la tensión arterial como resultado de una disminución en las resistencias vasculares sistémicas. Este efecto se piensa que es el resultado de un bloqueo selectivo de los alfa-1 adrenorreceptores situados en la vasculatura.

Con una dosis diaria, una disminución de la tensión arterial clínicamente significativa está presente a lo largo del día hasta 24 horas después de la última dosis. La reducción de la tensión arterial aparece gradualmente, alcanzándose una reducción máxima a las 2-6 horas después de su administración. En los pacientes con hipertensión arterial, la presión arterial durante el tratamiento con doxazosina fue similar, tanto en posición supina como sentado, a diferencia del tratamiento con los fármacos bloqueantes no selectivos de los adrenorreceptores alfa.

No se han observado fenómenos de tolerancia en tratamientos a largo plazo con doxazosina. Infrecuentemente, se han observado elevaciones de la actividad de la renina plasmática y taquicardia durante el tratamiento mantenido.

Doxazosina tiene un efecto favorable sobre los lípidos sanguíneos, con un incremento significativo en la relación HDL/colesterol total y una reducción significativa de los triglicéridos y del colesterol total. Ello, por tanto, le confiere una ventaja sobre los diuréticos y los betabloqueantes, los cuales presentan un efecto negativo sobre estos parámetros.

Basándose en la asociación establecida entre hipertensión arterial y lípidos sanguíneos con la enfermedad coronaria, los efectos favorables del tratamiento con doxazosina sobre la tensión arterial y los lípidos, indican una reducción en el riesgo para desarrollar enfermedad coronaria.

El tratamiento con doxazosina ha demostrado una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, una inhibición de la agregación plaquetaria y un aumento de la capacidad activadora del plasminógeno tisular (tPA). Además doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes que presentan una disminución de la misma.

Los resultados de dos estudios demostraron que doxazosina se puede administrar a pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), ya sean hipertensos o normotensos. En los pacientes normotensos las modificaciones en la presión arterial fueron clínicamente insignificantes.

En un ensayo clínico controlado en pacientes hipertensos, el tratamiento con doxazosina fue asociado a una mejoría de la disfunción eréctil. Además, aquellos pacientes que recibieron doxazosina informaron menos casos de disfunción eréctil que aquellos pacientes recibiendo otro fármaco antihipertensivo.

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 prostático, en la cápsula y el cuello vesical.

Doxazosina ha demostrado ser un bloqueante efectivo de los alfa-1-adrenorreceptores del subtipo 1A, representante de más del 70% de los subtipos en la próstata. Esto explica su acción en los pacientes con HPB.

Doxazosina ha demostrado su eficacia y seguridad a largo plazo en la HPB (hasta 48 meses). Doxazosina ha demostrado estar libre de efectos adversos metabólicos y es apropiado para utilizarlo en pacientes con asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda, gota y en pacientes ancianos. Un estudio in vitro ha demostrado las propiedades antioxidantes de los metabolitos de doxazosina 6' y 7' hidroxí a concentraciones 5 micromolares.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de doxazosina, ésta es bien absorbida, alcanzando niveles máximos en sangre a las 2 horas.

Biotransformación/ Eliminación

La eliminación plasmática es bifásica, con una semivida de 22 horas, lo cual proporciona las bases para una administración única diaria.

Doxazosina se metaboliza ampliamente, excretándose menos del 5% como fármaco sin modificar.

En estudios farmacocinéticos realizados en pacientes de edad avanzada y con insuficiencia renal, no se han observado alteraciones significativas en comparación con pacientes jóvenes con función renal normal.

La información sobre pacientes con insuficiencia hepática y sobre fármacos conocidos por su influencia en el metabolismo hepático (p.e. cimetidina) es muy limitada. Como cualquier fármaco metabolizado en su totalidad por el hígado, el uso de doxazosina en paciente con función hepática alterada se tiene que llevar a cabo con precaución (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de genotoxicidad y carcinogénesis indican que existe un riesgo especial para el ser humano. Para más información ver sección 4.6.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Carboximetilalmidón sódico (tipo IA) de patata
Celulosa microcristalina
Estearato magnésico
Laurilsulfato sódico
Dióxido de sílice coloidal
Amarillo anaranjado S (E110).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Doxazosina ratiopharm 2 mg y 4 mg comprimidos se presenta en blisters de aluminio/PVC-PVDC.

Doxazosina ratiopharm 2 mg comprimidos: envases con 28 y 500 comprimidos (E.C.).

Doxazosina ratiopharm 4 mg comprimidos: envases con 28 y 500 comprimidos (E.C.).

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

ratiopharm España S.A.
C/Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,
Alcobendas, 28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Doxazosina ratiopharm 2 mg comprimidos EFG: nº de Reg.: 65.124

Doxazosina ratiopharm 4 mg comprimidos EFG: nº de Reg.: 65.123

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

Noviembre de 2002

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2016