

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina Neo Zentiva 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 9,7 mg de mesilato de doxazosina, equivalente a 8 mg de doxazosina.

Excipiente con efecto conocido:

cada comprimido contiene 00,10 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, con la marca “DH” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión: Doxazosina Neo Zentiva está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Doxazosina Neo Zentiva 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 benigna de próstata: Doxazosina Neo Zentiva está indicado en el tratamiento de la obstrucción al flujo urinario y en los síntomas irritativos asociados con hiperplasia benigna de próstata (HBP). Doxazosina Neo Zentiva puede ser utilizado en pacientes con HBP, hipertensos o normotensos (ver sección 4.4). Aquellos pacientes con ambas patologías pueden ser tratados con Doxazosina Neo Zentiva como monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión y/o hiperplasia benigna de próstata

La dosis inicial es de 4 mg de Doxazosina Neo Zentiva, una vez al día. El efecto óptimo de doxazosina se obtiene a las cuatro semanas. Si fuese necesario, tras este periodo, se podrá incrementar a una dosis única diaria de 8 mg, dependiendo de la respuesta del paciente.

La dosis máxima recomendada es de 8 mg en una única dosis diaria.

No se puede obtener la dosis de 4 mg con este medicamento para las indicaciones para las cuales se deben usar 4 mg de doxazosina. Por ello, se recomienda usar otros medicamentos que contengan una dosis de 4 mg de doxazosina.

Ancianos:

Se recomienda la dosis habitual del adulto.

Insuficiencia renal:

Dado que la farmacocinética de doxazosina no se modifica en los pacientes con insuficiencia renal, se puede utilizar la dosis habitualmente recomendada.

Insuficiencia hepática:

Dado que doxazosina se metaboliza en el hígado, debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada. En pacientes con insuficiencia hepática severa la experiencia clínica es deficiente y por lo tanto no se recomienda el uso de doxazosina comprimidos de liberación prolongada (ver sección 4.4).

Niños y adolescentes:

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

Forma de administración

Doxazosina Neo Zentiva se puede administrar tanto por la mañana como por la noche, con o sin alimentos. Los comprimidos de doxazosina no se deben masticar, dividir o machacar, se deben tragar enteros con suficiente cantidad de líquido.

4.3. Contraindicaciones

Doxazosina Neo Zentiva está contraindicada en:

- pacientes con hipersensibilidad conocida a doxazosina, quinazolinas, o a cualquiera 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
- pacientes con historia de obstrucción gastrointestinal, obstrucción esofágica o cualquier grado de disminución del diámetro de la luz del tracto gastrointestinal.
- pacientes con hipotensión.

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

Información para los pacientes

Se debe informar a los pacientes que los comprimidos de doxazosina se deben tragar enteros, con suficiente cantidad de líquido. Los pacientes no deben masticar, dividir o machacar los comprimidos.

Para algunas formulaciones de liberación prolongada, el componente activo está rodeado por una cubierta inerte no absorbible que ha sido especialmente diseñada para controlar la liberación del principio activo durante un período prolongado. Después del tránsito a través del tracto digestivo, la cubierta del

comprimido vacío es excretada. Se debe advertir a los pacientes de que no deben preocuparse si ocasionalmente observan restos de comprimido en las heces.

Tiempos de tránsito intestinal anómalamente cortos (por ejemplo tras resección quirúrgica) pueden producir una absorción incompleta. Dada la prolongada semivida de doxazosina no está clara su significación clínica.

Inicio del tratamiento

Como sucede con todos los alfa bloqueantes, un porcentaje muy pequeño de los pacientes han experimentado hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad, o raramente por pérdida del conocimiento (síncope), particularmente al comienzo del tratamiento. Cuando se instaure un tratamiento con cualquier alfa-bloqueante eficaz, el paciente deberá ser informado de cómo evitar los síntomas resultantes de la hipotensión arterial y qué medidas tomar si presentan esos síntomas. Deberá advertirse al paciente que evite situaciones que podrían ser peligrosas debido a los mareos o a la debilidad que ocurre durante el inicio del tratamiento con doxazosina.

Al igual que con otros antihipertensivos, como práctica médica habitual, deberá controlarse al paciente al inicio del tratamiento (monoterapia o terapia combinada) para minimizar los potenciales efectos posturales.

Uso en pacientes con cardiopatías agudas

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

- edema pulmonar debido a estenosis aortica o mitral
- insuficiencia cardiaca con gasto cardiaco elevado
- insuficiencia cardiaca derecha debido a embolismo pulmonar o derrame pericárdico
- insuficiencia cardiaca del ventrículo izquierdo con baja presión de llenado.

Uso con Inhibidores de la PDE-5

El uso concomitante de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (por ej. sildenafil, tadalafil y vardenafil) y doxazosina se debe hacer con precaución ya que ambos medicamentos tienen efectos vasodilatadores y podría producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Con el fin de minimizar el riesgo de desarrollar hipotensión ortostática el paciente debe estar estabilizado en el tratamiento con el alfa bloqueante antes de iniciar el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 con la dosis más baja posible y respetar un intervalo de tiempo de 6 horas desde la toma de doxazosina. No se han llevado a cabo estudios con formulaciones de doxazosina de liberación prolongada.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Dado que doxazosina se metaboliza totalmente en el hígado, debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de insuficiencia hepática. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que no hay experiencia clínica del uso 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 Neo Zentiva.

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.

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

Uso con inhibidores de la PDE-5:

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

Otros:

La mayor parte de doxazosina 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 o indometacina.

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 se ha administrado sin ninguna interacción farmacológica adversa en la experiencia clínica con diuréticos tiazídicos, furosemida, beta bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, 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 una única dosis de 1 mg de doxazosina en el día 1, durante un régimen de cuatro 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 $C_{máx}$ y vida 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

Embarazo

Dado que no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes, no se ha podido establecer la seguridad de doxazosina durante el embarazo. Por lo tanto, durante el embarazo, sólo se debe utilizar doxazosina si el beneficio potencial supera al riesgo. Aunque no se han observado efectos teratogénicos en pruebas realizadas en animales, 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).

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 los posibles riesgos.

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 reacciones adversas observadas y notificadas durante el tratamiento con doxazosina y su frecuencia son las siguientes: Muy frecuentes $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$); Raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$); Muy raras $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema MedDRA de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raro	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacción alérgica a medicamentos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Anorexia, gota, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad, depresión, insomnio

	Muy raro	Agitación, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo, cefalea, somnolencia
	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular, hipoestesia, síncope, temblor
	Muy raro	Mareo postural, parestesia
Trastornos oculares	Muy raro	Visión borrosa
	Frecuencia no conocida	Síndrome de iris flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuente	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones, taquicardia
	Poco frecuente	Angina de pecho, infarto de miocardio
	Muy raro	Bradycardia, arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión, hipotensión postural
	Muy raro	Acaloramiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Bronquitis, tos, disnea, rinitis
	Poco frecuente	Epistaxis
	Muy raro	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas
	Poco frecuente	Estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, gastroenteritis
	Raro	Obstrucción gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Pruebas de función hepática anómalas
	Muy raro	Colestasis, hepatitis, ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito
	Poco frecuente	Erupción cutánea
	Muy raro	Alopecia, púrpura, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor de espalda, mialgia
	Poco frecuente	Artralgia
	Muy raro	Calambres musculares, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cistitis, incontinencia urinaria
	Poco frecuente	Disuria, hematuria, micción frecuente
	Muy Raro	Trastorno de la micción, nicturia, poliuria, aumento de la diuresis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Impotencia
	Muy raro	Ginecomastia, priapismo
	Frecuencia no conocida	Eyacuación retrógrada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, dolor torácico, enfermedad de tipo gripal, edema periférico
	Poco frecuente	Dolor, edema facial
	Muy raro	Fatiga, malestar general
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Aumento de peso

La incidencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento con doxazosina de liberación prolongada (41%) en ensayos clínicos en pacientes con HBP fue muy similar a placebo (39%) y menor que doxazosina de liberación inmediata (54%).

El perfil de acontecimientos adversos en el anciano (> 65 años) no muestra diferencia con el perfil de la población joven.

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

La sobredosis puede producir hipotensión. 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 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: bloqueantes alfa adrenérgicos

Código ATC: C02CA04

Doxazosina ejerce su efecto vasodilatador por medio del bloqueo selectivo y competitivo de los adrenerreceptores alfa-1 postsinápticos.

La administración de doxazosina produce una reducción clínicamente significativa de la presión sanguínea en los pacientes hipertensos, como resultado de una disminución en la resistencia vascular sistémica. Se cree que este efecto es el resultado de un bloqueo selectivo de los alfa-1 adrenerreceptores situados en la pared vascular. Con una dosis diaria, se obtiene una disminución de la presión sanguínea clínicamente significativa durante el día y hasta 24 horas después de la última dosis. La mayoría de los pacientes se controlan con la dosis inicial de 4 mg de doxazosina. En pacientes hipertensos, el descenso en la tensión arterial durante el tratamiento con doxazosina, fue el mismo en ambas posiciones, sentado y de pie. La posología recomendada de doxazosina tuvo poco o ningún efecto en la tensión arterial de pacientes normotensos.

La administración de doxazosina a pacientes con HBP sintomática produce una mejoría significativa en la urodinámica y en los síntomas de estos pacientes. Este efecto en la HBP se piensa que es el resultado del bloqueo selectivo de los adrenerreceptores alfa-1 localizados en el estroma muscular prostático, en la cápsula y en el cuello vesical.

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

Doxazosina ha demostrado su eficacia y seguridad en tratamiento de la HBP a largo plazo.

No se ha observado tolerancia a largo plazo con Doxazosina.

Durante el tratamiento mantenido con Doxazosina se han observado, raramente, elevaciones de la actividad de la renina plasmática y taquicardia.

El tratamiento con Doxazosina ha demostrado una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y un aumento de la capacidad activadora del plasminógeno tisular (tPA).

Doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes que presentan una disminución de la misma.

Los resultados de dos ensayos clínicos controlados demostraron que Doxazosina puede ser administrada tanto a pacientes con HBP hipertensos como normotensos. Los cambios en la tensión arterial en los pacientes normotensos fueron clínicamente insignificantes.

Doxazosina ha demostrado estar libre de efectos adversos metabólicos sobre los lípidos y sobre el metabolismo de la glucosa y es apropiado para utilizarlo en pacientes con diabetes.

Los datos de dos estudios de eficacia primaria, incluyendo un total de 1317 pacientes tratados con Doxazosina de liberación inmediata indican que pueden controlarse igualmente con una dosis inicial de 4 mg de doxazosina de liberación prolongada. En caso necesario se podrá incrementar a una dosis única diaria máxima de 8 mg.

Un estudio *in vitro* ha demostrado las propiedades antioxidantes de los metabolitos de Doxazosina 6' y 7' hidroxí a concentraciones 5 micromolares.

Los pacientes tratados con comprimidos de doxazosina de liberación inmediata contra la hipertensión se pueden tratar con Doxazosina Neo Zentiva mientras que la dosis se pueda ajustar hacia el aumento según se desee, mientras se mantengan el efecto y la tolerancia.

En contraste con los antagonistas alfa-1 adrenérgicos no selectivos, no se ha observado la habituación con el tratamiento prolongado con doxazosina. En casos excepcionales se ha observado un aumento de la renina plasmática y taquicardia con el tratamiento durante períodos prolongados.

Doxazosina tiene un efecto beneficioso sobre los lípidos sanguíneos, con un incremento significativo en el índice colesterol HDL/colesterol total (aproximadamente del 4-13% frente a los valores basales) y una reducción significativa de los niveles de triglicéridos totales y niveles de colesterol total. Se desconoce todavía la significación clínica de estas observaciones.

El tratamiento con doxazosina produce una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria y aumento de la capacidad del activador del plasminógeno tisular. Se desconoce todavía la importancia clínica de los estudios clínicos controlados con placebo, en los que se investiga los efectos de los comprimidos clásicos de doxazosina y doxazosina comprimidos de liberación prolongada en relación con la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los resultados preliminares del estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) no muestran diferencia alguna en la evaluación primaria de la enfermedad cardíaca coronaria letal / infarto de miocardio no letal o mortalidad, independientemente de la condición del paciente, entre doxazosina y la regulación activa con clortalidona, un principio activo que ha demostrado reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en estudios controlados con placebo.

Se discontinuó el estudio del brazo con doxazosina, basándose en los resultados que muestran que la doxazosina no fue superior respecto a la evaluación primaria, y debido a un aumento estadísticamente significativo del 25% en el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes en los que se administró doxazosina clásica, comparado con los que se les administró clortalidona (un agente diurético). En principio, esta conclusión fue resultado de un aumento de dos veces del riesgo de insuficiencia cardíaca sintomática en el brazo con doxazosina respecto al brazo que utilizó diuréticos. No se ha investigado la relación causal del uso de doxazosina e insuficiencia cardíaca.

Además, la doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes que presentan una disminución de la misma.

Se ha comprobado que la doxazosina está exenta de efectos adversos metabólicos y es adecuada para el tratamiento de los pacientes con afecciones coexistentes como el asma, la diabetes, la disfunción ventricular izquierda o la gota.

Hiperplasia de próstata:

La administración de doxazosina a pacientes con hiperplasia de próstata produce una mejoría significativa en la urodinámica y en los síntomas debido al bloqueo selectivo de los alfa-1 adrenorreceptores localizados en el estroma muscular prostático y en la cápsula y en el cuello vesical.

La mayoría de los pacientes con hiperplasia de próstata son controlados con la dosis inicial.

Doxazosina, dentro de los límites de la posología recomendada, tiene sólo un efecto menor o ningún efecto sobre la tensión arterial en los pacientes con hiperplasia benigna de próstata que son normotensos.

En estudios clínicos controlados, se ha observado que el uso de doxazosina en pacientes con la función sexual alterada estaba asociado con una mejora de la citada función.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, la doxazosina en comprimidos de liberación prolongada se absorbe bien alcanzándose unos niveles máximos en sangre gradualmente entre las 6 y 8 horas tras su administración. Los niveles máximos en plasma son aproximadamente un tercio de los valores alcanzados con la misma dosis de doxazosina de liberación inmediata. Sin embargo los niveles valle a las 24 horas son iguales.

Las propiedades farmacocinéticas de doxazosina conducen a una variación menor de las concentraciones plasmáticas.

El índice pico/valle de doxazosina en comprimidos de liberación prolongada es menos de la mitad que el de doxazosina de liberación inmediata.

En el estado de equilibrio, la biodisponibilidad relativa de doxazosina en comprimidos de liberación prolongada comparada con la liberación inmediata, fue del 54% con una dosis de 4 mg y del 59% con una dosis de 8 mg.

Ancianos

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina no han mostrado alteraciones significativas entre pacientes mayores de 65 años y jóvenes.

Biotransformación / eliminación:

La eliminación plasmática es bifásica con una vida media de 22 horas, lo cual proporciona las bases para una administración única diaria. Doxazosina se metaboliza ampliamente, excretándose menos del 5% como principio activo sin modificar.

En estudios farmacocinéticos con doxazosina en pacientes con insuficiencia renal no se han observado alteraciones significativas en comparación con pacientes con función renal normal.

La información sobre pacientes con insuficiencia hepática y sobre medicamentos conocidos por su influencia en el metabolismo hepático (por ej. cimetidina) es muy limitada. En un ensayo clínico de 12 pacientes con insuficiencia hepática moderada, la administración por vía oral de una dosis única de

doxazosina resultó en un incremento del área bajo la curva del 43% y un descenso del aclaramiento aparente del 40%.

Es necesario tener precaución durante el tratamiento con doxazosina en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Aproximadamente un 98% de doxazosina está ligada a proteínas plasmáticas.

Doxazosina se metaboliza principalmente por una O-desmetilación e hidroxilación. 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

En función de los estudios realizados en animales, tanto de seguridad farmacológica, como de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y tolerancia gastrointestinal, se desprende que no existe ningún riesgo especial en humanos.

Aunque no se ha registrado ningún efecto teratogénico en experimentos con animales, se ha registrado una disminución de la supervivencia del feto en animales, en los que las dosis administradas excedieron 300 veces las dosis máximas recomendadas en humanos.

Los estudios realizados en ratas en periodo de lactancia mostraron que una dosis única de 1 mg/kg [2-14 C] de doxazosina se acumuló en la leche materna con una concentración máxima que excedió 20 veces la concentración encontrada en el plasma materno.

Para más información ver sección 4.6.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Óxido de polietileno

Celulosa microcristalina

Povidona

α -tocoferol

Butil hidroxitolueno (E321)

Sílice coloidal anhidra

Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento:

Copolímero de ácido metacrílico y etil acrilato

Macrogol (1300-1600)

Sílice coloidal anhidra

Dióxido de titanio (E171)

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

Envase de blíster PVC/PVDC/aluminio.

Tamaños del envase: 28, 30, 50 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Praga 10

República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73.504

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

Fecha de autorización: 22 Febrero 2011

Fecha de revalidación: 15 Junio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2019