

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina Aurovitas 2 mg comprimidos EFG

Doxazosina Aurovitas 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de Doxazosina Aurovitas 2 mg contiene 24 mg de lactosa.

Cada comprimido de Doxazosina Aurovitas 4 mg contiene 48 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Doxazosina Aurovitas 2 mg comprimidos:

Comprimidos sin recubrir de color blanco a blanquecino, de forma oblonga, grabados con “D O” por una cara separados por una ranura y un “2” por la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Doxazosina Aurovitas 4 mg comprimidos:

Comprimidos sin recubrir de color blanco a blanquecino, de forma romboidal, grabados con “D O” por una cara separados por una ranura y un “4” por la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión esencial. Doxazosina Aurovitas no es adecuado para el tratamiento de primera línea. Puede ser utilizado como monoterapia en pacientes que no responden 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

Hipertensión:

Doxazosina Aurovitas 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 Aurovitas 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 Aurovitas 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.

Uso en ancianos:

Misma dosis que para adultos.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

No hay cambios en la farmacocinética de doxazosina en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto se recomienda generalmente la dosis habitual. Debido a la posible hipersensibilidad en alguno de estos pacientes, puede ser necesario tener cuidado especial al comienzo del tratamiento. Doxazosina no es dializable debido al hecho de que tiene una elevada fijación a proteínas.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Al igual que con cualquier medicamento metabolizado por el hígado, Doxazosina Aurovitas debe administrarse con precaución en pacientes con evidencia de daño en la función hepática. Dado que no existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso en estos pacientes (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y 5.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Doxazosina Aurovitas en niños y adolescentes no ha sido establecida.

Forma de administración

Los comprimidos deben administrarse una vez al día con una cantidad suficiente de agua. El médico deberá establecer la duración del tratamiento.

4.3. Contraindicaciones

Doxazosina está contraindicada en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a 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 benigna de próstata y con congestión concomitante del tracto urinario superior, infección crónica del tracto urinario o cálculos de la vejiga de la orina.
- Pacientes con historia de obstrucción gastrointestinal, obstrucción esofágica, o cualquier grado de disminución del diámetro de la luz del tracto gastrointestinal (sólo para pacientes en tratamiento con comprimidos de liberación sostenida).
- Pacientes con hipotensión¹.

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

¹ Sólo para la indicación de hiperplasia prostática benigna.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Inicio del tratamiento:

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 terapia. Por tanto, es práctica médica prudente controlar la presión sanguínea al comienzo de

la terapia para reducir el riesgo potencial de efectos posturales. Al comienzo del tratamiento con cualquier α -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 para evitar situaciones en las que pudiera dañarse debido a los mareos o la debilidad que pudieran ocurrir durante el inicio del tratamiento con doxazosina, como conducir o utilizar maquinaria.

Uso en pacientes con trastornos cardíacos agudos:

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

- Edema pulmonar debido a estenosis mitral o aórtica.
- Insuficiencia cardíaca con alto gasto cardíaco.
- Fallo cardíaco ventricular derecho debido a embolia pulmonar o efusión pericárdica.
- Fallo cardíaco ventricular izquierdo con presión de llenado baja.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Existen 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). Como con cualquier fármaco metabolizado completamente por el hígado, doxazosina debe administrarse con especial cuidado a pacientes con evidencia de función hepática alterada. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave debido a que no hay experiencia clínica con estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Uso con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa:

La administración conjunta de doxazosina con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (p. ej.: sildenafil, tadalafilo y vardenafilo) 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 respetar un intervalo de 6 horas desde la toma de doxazosina. No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

No hay evidencia de que la doxazosina agrave la disfunción renal. Sin embargo, la introducción y el ajuste de la dosis de doxazosina deben realizarse con mucho cuidado.

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 -1 bloqueantes y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Debido a que IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la cirugía de cataratas, se debe comunicar al oftalmólogo, previamente a la cirugía, el tratamiento actual o anterior con un α -1 bloqueante.

La vida media terminal de la doxazosina es de 22 horas. Esto puede prolongarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Es posible que sea necesario disminuir la dosis.

En algunos pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, la disminución del llenado ventricular izquierdo asociada con una fuerte terapia puede resultar en una bajada significativa del gasto cardíaco y de la presión sanguínea después de la administración de doxazosina. Estos efectos deben tenerse en cuenta cuando se inicie el tratamiento y para el ajuste de la dosis utilizada.

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 causa muchos de los síntomas asociados con la HPB y los dos trastornos pueden coexistir. Por lo tanto, se debe descartar el carcinoma de próstata antes de comenzar el tratamiento con doxazosina para el tratamiento de los síntomas de la HPB.

Advertencias sobre excipientes:

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

Doxazosina Aurovitas contiene sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de doxazosina con otros medicamentos que disminuyen la presión sanguínea, vasodilatadores o nitratos, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (como sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo) puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina.

El efecto hipotensor de la doxazosina puede reducirse mediante:

- AINES,
- estrógenos,
- simpaticomiméticos.

La doxazosina puede reducir los efectos de la dopamina, efedrina, epinefrina, metaraminol, metoxamina y fenilefrina para la presión arterial y la vascular.

Una gran parte (98 %) de la doxazosina plasmática se une a proteínas. Los datos *in vitro* en plasma humano indican que doxazosina no afecta la unión a proteínas de digoxina, warfarina, fenitoína o indometacina, sin embargo, debe tenerse en cuenta el potencial teórico de interacción con otros fármacos unidos a proteínas.

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

Los estudios *in vitro* sugieren que la doxazosina es un sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Debe tenerse precaución al administrar doxazosina concomitantemente con un inhibidor potente del CYP 3A4, 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 de cimetidina por vía 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.

La doxazosina puede aumentar la actividad de la renina plasmática y la excreción del ácido vainilla-almendro en la orina. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Doxazosina atraviesa la placenta.

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 sólo debe usarse durante el embarazo cuando de acuerdo a la opinión del médico, el beneficio potencial sea mayor que el riesgo. Aunque no se observaron efectos teratogénicos en ensayos con animales, se ha detectado supervivencia fetal reducida en animales con dosis altas (ver sección 5.3 *Datos preclínicos sobre seguridad*). Esas dosis fueron 300 veces superiores a la dosis máxima recomendada para el hombre.

Lactancia

Se ha demostrado que la excreción de doxazosina en la 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 el lactante y, por lo tanto, doxazosina sólo debe usarse cuando, en opinión del médico, el beneficio potencial supere el riesgo.

Indicación de hiperplasia prostática benigna:

Esta sección no es aplicable.

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 inicio del tratamiento. El fármaco también puede provocar somnolencia. Los pacientes no deben conducir ni utilizar maquinaria a menos que se haya demostrado que no afecta a su estado de alerta o destreza.

4.8. Reacciones adversas

Hipertensión: En ensayos clínicos de pacientes con hipertensión, las reacciones más frecuentes asociadas con doxazosina fueron de tipo postural (raramente asociadas con desmayos) o no específicas.

Hiperplasia Benigna de Próstata: La experiencia en ensayos clínicos controlados en HBP indica un perfil de efectos adversos similar a la observada en hipertensión.

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio, infecciones del tracto urinario
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica al fármaco

<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Poco frecuentes	Gota, aumento del apetito, anorexia, sed
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes	Agitación, depresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo, inestabilidad emocional
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Somnolencia, mareo, cefalea
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, hipoestesia, síncope, temblor, apatía
	Muy raras	Hiperestesia, rigidez muscular, alteración del gusto, pesadillas, pérdida de memoria, mareo postural, parestesia
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuentes	Problemas de acomodación
	Poco frecuentes	Flujo lagrimal anormal, fotofobia
	Muy raras	Visión borrosa
	Desconocida	Síndrome de iris flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Acúfenos
<i>Trastornos cardíacos</i>	Frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
	Poco frecuentes	Angina de pecho, infarto de miocardio
	Muy raras	Bradicardia, arritmias cardíacas
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Hipotensión, hipotensión postural
	Raros	Alteraciones cerebrovasculares
	Poco frecuentes	Sofocos
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Bronquitis, tos, disnea, rinitis
	Poco frecuentes	Faringitis, epistaxis,
	Raros	Edema laríngeo
	Muy raras	Broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas
	Poco frecuentes	Estreñimiento, flatulencia, vómitos, gastroenteritis, diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Poco frecuente	Resultados anormales en las pruebas de la función hepática, aumento de las enzimas hepáticas
	Muy raras	Colestasis, hepatitis, ictericia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Prurito

	Poco frecuentes	Erupción cutánea,
	Muy raras	Urticaria, alopecia, púrpura
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivos</i>	Frecuentes	Dolor en la espalda, mialgia
	Poco frecuentes	Artralgia
	Muy raras	Calambres musculares, debilidad muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuentes	Cistitis, incontinencia urinaria, aumento de la producción de orina
	Poco frecuentes	Disuria, micción frecuente, hematuria
	Muy raras	Aumento de la diuresis, trastornos de la micción, nocturia, poliuria
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Poco frecuentes	Impotencia
	Muy raras	Ginecomastia, priapismo
	Desconocida	Eyaculación retrógrada
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Astenia, dolor torácico, síntomas seudogripales, edema generalizado, edema periférico
	Poco frecuentes	Dolor, fiebre, escalofríos, edema facial, palidez
	Muy raras	Fatiga, malestar, disminución de la temperatura corporal en pacientes de edad avanzada
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco frecuentes	Hipopotasemia, aumento de peso, hipoglucemia

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. Deberán llevarse a cabo otras medidas de mantenimiento si se consideraran adecuadas en casos individuales.

Si esta medida resultara inadecuada, deberá tratarse el shock 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.

La doxazosina es un antagonista selectivo y competitivo de los receptores post-sinápticos α -1-adrenérgicos.

La administración de doxazosina causa una reducción significativa de la presión sanguínea debido a la disminución de la resistencia vascular periférica. Con una dosis única diaria, la respuesta de la presión sanguínea continúa durante 24 horas después de la administración. En pacientes con presión arterial alta, la presión arterial durante el tratamiento con doxazosina fue similar tanto en posición supina como de pie. Se observa una reducción gradual de la presión sanguínea después de la administración; al comienzo del tratamiento pueden aparecer efectos ortostáticos. Las reducciones máximas de la presión sanguínea normalmente aparecen entre las 2-6 horas tras la administración.

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

La doxazosina es adecuada para su uso en pacientes con asma coexistente, hipertrofia ventricular izquierda y en pacientes de edad avanzada.

Un estudio *in vitro* demostró las propiedades antioxidantes de los hidroximetabolitos 6' y 7' de la doxazosina a concentraciones de 5 micromolar.

El análisis provisional del ensayo 'Tratamiento antihipertensivo y reductor de lípidos para prevenir ataques cardíacos' (ALLHAT) mostró que los pacientes hipertensos con al menos otro factor de riesgo importante de enfermedad cardíaca coronaria (CHD) tratados con doxazosina experimentaron un doble riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) con un riesgo 25% mayor de eventos de enfermedad cardiovascular mayor (ECV) en comparación con los pacientes tratados con clortalidona. El brazo de doxazosina de ALLHAT se suspendió como resultado de estos hallazgos. No hubo diferencia con respecto a la mortalidad. Los resultados pueden confundirse por varios motivos, como las diferencias en el efecto sobre la presión arterial sistólica y la retirada de los diuréticos en el grupo tratado con doxazosina antes de comenzar el tratamiento.

Se ha descrito regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria y mejora de la actividad del activador del plasminógeno tisular durante el tratamiento con doxazosina. Al contrario que con las sustancias no selectivas bloqueantes de los receptores α -adrenérgicos, no se ha observado tolerancia durante el tratamiento a largo plazo con doxazosina. El aumento de la actividad de la renina plasmática y la taquicardia son raros durante la terapia de mantenimiento.

Los estudios clínicos han demostrado que doxazosina causa un pequeño descenso en las concentraciones de triglicéridos plasmáticos, colesterol total y fracción LDL. Se ha observado un pequeño aumento en la relación HDL/colesterol total (aproximadamente del 4 al 13 % del valor inicial). Deberá establecerse la relevancia clínica de estos resultados. Doxazosina aumenta la sensibilidad a insulina en pacientes con alteración del metabolismo glucídico.

En este respecto, doxazosina presenta 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.

La administración de doxazosina a pacientes con hiperplasia prostática benigna sintomática produce una mejoría en la urodinámica de los mismos. Los estudios han demostrado que este efecto es el resultado del

bloqueo selectivo de los receptores α -adrenérgicos de los músculos lisos del cuello vesical, vejiga, cápsula de la próstata y uretra.

Doxazosina ha mostrado ser un bloqueante efectivo de los receptores alfa adrenérgicos subtipo 1A, que constituyen más del 70% de los subtipos adrenérgicos en la próstata.

La doxazosina ha demostrado eficacia y seguridad sostenidas en el tratamiento a largo plazo de la HPB.

En un ensayo clínico controlado en pacientes hipertensos, la terapia con doxazosina se asoció con una mejora de la disfunción eréctil. Además, se han registrado menos casos de disfunción eréctil en pacientes tratados con doxazosina que en pacientes tratados con otros agentes antihipertensivos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La doxazosina se absorbe bien tras administración oral y aproximadamente dos tercios de la dosis son biodisponibles. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan después de 2 horas y la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 63 %.

Biotransformación/ Eliminación:

Doxazosina presenta unión alta a proteínas en plasma (aproximadamente 98 %). La doxazosina se metaboliza principalmente por O-desmetilación e hidroxilación. La eliminación plasmática tiene lugar en dos fases. La semivida terminal es de 16 – 30 horas lo que hace que la administración del fármaco una vez al día resulte adecuada. Doxazosina se metaboliza predominantemente por el hígado y excreta principalmente por las heces (63 – 65 %); menos del 5 % de la dosis se excreta como doxazosina inalterada. La 6-hidroxi-doxazosina es una sustancia bloqueante de los receptores α -adrenérgicos potente y selectiva y en humanos el 5 % de la dosis oral de doxazosina se metaboliza en esta sustancia. Los estudios *in vitro* sugieren que la vía principal de eliminación es a través del CYP 3A4; sin embargo, las vías metabólicas CYP 2D6 y CYP 2C9 también participan en la eliminación, pero en menor medida.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina en ancianos no han mostrado alteraciones significativas en comparación con pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal Los estudios farmacocinéticos en pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia renal no mostraron diferencias farmacocinéticas significativas en comparación con pacientes con la función renal normal.

Insuficiencia hepática

Sólo se dispone de datos limitados relativos al uso de doxazosina en pacientes con insuficiencia hepática y se conciernen a los efectos de fármacos conocidos con influencia sobre el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina). En un estudio clínico con 12 pacientes con insuficiencia hepática leve, la administración por vía oral de una dosis única de doxazosina causó un incremento del 43 % en el área bajo la curva tiempo-concentración (AUC) y un descenso del 40 % en el aclaramiento. Como ocurre con cualquier fármaco que se metaboliza totalmente en el hígado, el uso de doxazosina en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgo especial para humanos en base a estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad y tolerancia gastrointestinal. Estudios en conejos y ratas hembra preñadas tratadas con dosis diarias condujeron a concentraciones plasmáticas 4 y 10 veces la exposición en humanos ($C_{máx}$ y AUC), respectivamente, que no revelaron evidencia alguna de daño para el feto. Se asoció un régimen de dosis de 82 mg/kg/día (8 veces la exposición humana) con supervivencia fetal reducida.

Un estudio de fertilidad en machos realizado en ratas reveló que doxazosina puede afectar adversamente la fertilidad y conducta reproductora. Los agentes bloqueantes α -adrenérgicos pueden inhibir el parto en ratas.

Mutagénesis

Los estudios de mutagenicidad no indican ningún efecto mutagénico del producto o sus metabolitos a nivel cromosómico o subcromosómico.

Los estudios en ratas en período de lactancia tratadas con una dosis oral única de doxazosina radioactiva produjeron una acumulación en la leche materna con una concentración máxima superior unas 20 veces a la concentración plasmática materna. Se encontró que la radioactividad cruza la placenta tras administración oral de doxazosina marcada a ratas preñadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (PH-102)

Lactosa

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

Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

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.

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Doxazosina Aurovitas 2 mg comprimidos EFG: 81.504
Doxazosina Aurovitas 4 mg comprimidos EFG: 81.505

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

Fecha de la primera autorización: 1/marzo/2017
Fecha de la última revalidación: 12/agosto/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2023