

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Cardura XL[®]

Doxazosina

Tabletas de liberación prolongada

4 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Cardura XL[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Doxazosina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas de liberación prolongada

Cada tableta contiene:

Mesilato de doxazosina equivalente 4 mg

a

de doxazosina

Excipiente cbp

1

tablet

a

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hipertensión

La doxazosina GITS está indicada para el tratamiento de la hipertensión y puede ser utilizada como el agente inicial para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes. En los pacientes que no hay un control adecuado con un solo agente antihipertensivo, la doxazosina puede ser utilizada en combinación con otro agente tal como un diurético de tiazida, un beta-bloqueador, antagonista del calcio o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Hiperplasia Prostática Benigna

La doxazosina GITS está indicada para el tratamiento de síntomas clínicos de la hiperplasia prostática benigna (HPB) y para reducir el flujo urinario asociado con HPB. La doxazosina GITS puede ser utilizada en pacientes HPB que son hipertensos o normotensos. Aunque los cambios de presión arterial en pacientes normotensos con HPB sanguínea son clínicamente insignificantes, los pacientes con hipertensión y HPB han sido tratados de manera efectiva en ambos padecimientos con la monoterapia de doxazosina GITS.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas

Hipertensión

La administración de doxazosina GITS a pacientes hipertensos origina una reducción clínicamente significativa de la presión arterial como resultado de una reducción en la resistencia vascular sistémica. Se piensa que este efecto es el resultado del bloqueo selectivo de los alfa-1-adrenoreceptores localizados en la vasculatura. Con una dosificación de una vez al día, se presentan reducciones clínicamente significativas en la presión arterial durante el día y a las 24 horas post dosis. La mayoría de los pacientes son controlados en la dosis inicial de 4mg de doxazosina GITS. En pacientes con hipertensión, las reducciones de la presión

arterial durante el tratamiento con doxazosina GITS fueron similares en ambas posiciones, sentado y de pie.

Los sujetos tratados con doxazosina estándar para la hipertensión pueden ser transferidos a doxazosina GITS y titulados en forma ascendente según se necesite, mientras mantengan eficacia y tolerabilidad.

A diferencia de los agentes bloqueadores no selectivos para adrenoreceptores alfa no selectivos, no se ha observado tolerancia en la terapia a largo plazo con doxazosina GITS. Las elevaciones de la actividad renina plasmática y taquicardia no fueron frecuentes en la terapia de doxazosina sostenida.

La doxazosina produce efectos favorables sobre los lípidos de la sangre, con un aumento significativo en la proporción de lipoproteínas de alta densidad (HDL)/colesterol total y reducciones significativas en los triglicéridos totales y en el colesterol total. Por lo tanto confiere una ventaja sobre los diuréticos y los agentes bloqueadores de adrenoreceptores Beta que afectan adversamente estos parámetros. Con base en la asociación establecida de hipertensión y lípidos de la sangre con la enfermedad cardíaca coronaria, los efectos favorables de la terapia con doxazosina tanto en la presión arterial como en los lípidos indican una reducción en los riesgos de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria.

Se ha demostrado el tratamiento con doxazosina da como resultado una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria, y un mejoramiento de la capacidad del activador plasminógeno del tejido. Además la doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina de los pacientes que tienen trastorno.

La doxazosina ha demostrado estar libre de efectos adversos metabólicos y es adecuada para ser usada en pacientes con asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda y gota.

Como ha sido demostrado en un estudio in vitro, las propiedades antioxidantes de los metabolitos 6- y 7-hidroxi de la doxazosina a concentraciones de 5 micromolares.

Hiperplasia Prostática Benigna

La administración de doxazosina GITS a pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) sintomática da como resultado un mejoramiento significativo de las características urodinámicas y los síntomas. El efecto en la HPB se piensa que es el resultado de un bloqueo selectivo de los adrenoreceptores-alfa localizados en el estroma muscular y cápsula de la próstata y en cuello de la vejiga.

La doxazosina ha demostrado ser un bloqueador efectivo del subtipo 1A del adrenoceptor-1-alfa que representa más del 70% de los subtipos en la próstata. Esto representa la acción en los pacientes HPB.

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

La doxazosina GITS administrada de acuerdo al régimen de dosis recomendada tiene muy poco efecto o ningún efecto sobre la presión arterial en pacientes normotensos.

En un estudio clínico controlado de la HPB, el tratamiento con doxazosina en pacientes con disfunción sexual estuvo asociado con el mejoramiento de la función sexual.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéutica, la doxazosina GITS es bien absorbida con niveles máximos en la sangre que se alcanzan gradualmente de 8 a 9 horas después de la dosificación.

Los niveles plasmáticos máximos son aproximadamente una tercera parte de aquellos de la misma dosis de las tabletas de doxazosina estándar.

Los niveles mínimos a las 24 horas son sin embargo similares.

Las características farmacocinéticas de la doxazosina GITS conducirán a un perfil plasmático más suave.

La proporción del nivel máximo-mínimo de la doxazosina GITS es menor que la mitad de aquel de las tabletas de doxazosina estándar.

En estado estable, la biodisponibilidad relativa de la doxazosina GITS comparado con la forma estándar fue de 54% a la dosis de 4mg y 59% de una dosis de 8mg.

Los estudios farmacocinético con doxazosina GITS en personas de edad avanzada, no han mostrado alteraciones significativas, comparado con los pacientes más jóvenes.

Biotransformación / Eliminación

La eliminación plasmática es bifásica con una media vida de eliminación terminal de 22 horas. Esto proporciona la base para una dosis de una vez al día. La doxazosina se metaboliza extensamente con <5% excretado como fármaco sin cambio.

Los estudios farmacocinético con doxazosina estándar en pacientes con deterioro renal no han mostrado alteraciones significativas, comparado en pacientes con función renal normal.

Existen solamente datos limitados en pacientes con trastorno hepático y sobre los efectos del fármaco que se conoce ejerce una influencia sobre el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina). En un estudio clínico en 12 sujetos con trastorno hepático moderado una administración de una dosis única de doxazosina dio como resultado un aumento en ABC (Área Bajo la Curva) de 43% y una disminución en la depuración oral aparente de 40%. Como cualquier fármaco metabolizado completamente por el hígado, el uso de doxazosina en pacientes con función hepática alterada debe realizarse con precaución (ver sección Precauciones Generales).

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

La doxazosina se metaboliza principalmente por O-demetilación e hidroxilación.

La doxazosina se metaboliza en el hígado. Los estudios *in vitro* sugieren que la vía principal de eliminación es por vía CYP 3A4; sin embargo, CYP 2D6 y CYP 2C9 son vías metabólicas que también participan para la eliminación, pero en menor medida.

6. CONTRAINDICACIONES

La doxazosina GITS está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad conocida a las quinazolinas, doxazosina o cualquiera de los ingredientes inertes.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Hipotensión Postural/Síncope

Como con todos los alfa bloqueadores, un porcentaje pequeño de pacientes han experimentado hipotensión postural evidenciada por mareo y debilidad, o rara vez pérdida de la conciencia (síncope), particularmente al inicio de la terapia. Cuando se instituye la terapia con cualquier alfa bloqueador efectivo, debe avisarse al paciente cómo evitar síntomas que resultan de la hipotensión postural y qué medidas debe tomar si se desarrolló. El paciente debe tener precaución de evitar situaciones que pudieran dar como resultados daños en caso de que ocurra mareo o debilidad durante el inicio de la terapia con doxazosina.

Uso con Inhibidores de la Fosfodiesterasa Tipo 5

La administración concomitante de doxazosina con un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) debe ser empleada con precaución, ya que puede conducir a una hipotensión

sistemática en algunos pacientes. Ya se han llevado a cabo estudios con doxazosina GITS e Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa.

Trastorno de la Función Hepática

Como con cualquier fármaco metabolizado completamente por el hígado, doxazosina debe ser administrada con precaución a pacientes con evidencia de disfunción hepática (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Trastornos Gastrointestinales

Una marcada reducción de los tiempos de retención gastrointestinal (GI) de la doxazosina GITS puede ejercer una influencia en el perfil farmacocinético, y por ello sobre la eficacia clínica del fármaco. Como cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución cuando se administre doxazosina GITS en pacientes con estrechamiento GI severo preexistente (patológico o iatrogénico).

Ha habido reportes raros de síntomas obstructivos en pacientes con estructuras conocidas en asociación con la ingestión de otro fármaco en esta formulación de liberación sostenida no deformable.

Síndrome del Iris Flexible Intraoperativo

El síndrome de iris flexible intraoperativo (IFIS por sus siglas en inglés), es una variante del síndrome de pupila pequeña, ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con alfa bloqueadores. Como el IFIS puede permitir un incremento progresivo en la complicación durante la operación, actualmente y en el pasado el uso de alfa bloqueadores debe ser un hecho conocido por el cirujano oftalmólogo en el avance de la cirugía.

Priapismo

Se han informado erecciones prolongadas y priapismo con los bloqueadores alfa-1, incluida la doxazosina, en la experiencia postcomercialización. En caso de que una erección persista durante más de 4 horas, el paciente deberá buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata de inmediato, puede causar daño en el tejido del pene y pérdida permanente de la potencia.

Información para los Pacientes

Los pacientes deben de estar informados de que la doxazosina GITS debe tragarse entera. Los pacientes no deben masticar, dividir o triturar las tabletas. Los pacientes no deben de estar preocupados si ocasionalmente notan en sus evacuaciones algo que parece como una tableta. En la doxazosina GITS el medicamento está contenido dentro de una concha no absorbible que ha sido diseñada especialmente para liberar lentamente el fármaco de manera que el cuerpo lo pueda absorber. Cuando este proceso está terminado, la tableta vacía se elimina del cuerpo.

Efectos en la habilidad de manejos y el uso de maquinaria

La habilidad para comprometerse en actividades tal como operar maquinaria u operar un vehículo motor puede verse deteriorada, especialmente cuando se inicia la terapia con doxazosina GITS.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo y lactancia

Aunque no se observaron efectos teratogénicos en las pruebas con animales con doxazosina, se observó una reducida supervivencia fetal en animales a dosis extremadamente altas. Estas dosis fueron aproximadamente 300 veces la dosis máxima recomendada para humanos. Los estudios con animales han demostrado que la doxazosina se acumula en la leche materna.

Ya que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o lactando, la seguridad de doxazosina GITS durante el embarazo o la lactancia no ha sido establecida aún. De acuerdo a ello, durante el embarazo o lactancia, la doxazosina debe ser utilizada sólo cuando a opinión del médico los beneficios potenciales superan en riesgo potencial.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En la siguiente lista se presentan los eventos adversos comunes (>1%) reportados en los estudios clínicos controlados con placebo previos a la comercialización con doxazosina GITS. Es importante enfatizar que los eventos reportados durante la terapia no necesariamente son ocasionados por la terapia.

Hipertensión

Trastorno cardíaco: palpitaciones, taquicardia

Trastornos del oído y laberinto: vértigo

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, sequedad en la boca, náusea

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, dolor de pecho, edema periférico.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, mialgia

Trastornos vasculares: hipotensión postural

Trastornos de sistema nervioso: mareo, cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: bronquitis, tos

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: prurito

Trastornos renales y urinarios: cistitis, incontinencia urinaria

Hiperplasia Prostática Benigna

Trastornos del oído y laberinto: vértigo

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, edema periférico

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, náusea

Infección e infestaciones: síntomas parecidos a la influenza, infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, mialgia

Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea, somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: bronquitis, edema, rinitis

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión postural

La incidencia de eventos adversos después del tratamiento con doxazosina GITS (41%) en estudios clínicos con pacientes que presentan HPB fue bastante similar a aquél con placebo (39%) y menor que aquél de doxazosina estándar (54%).

El perfil de eventos adversos en pacientes de edad avanzada (>65 años) con HPB no mostró ninguna diferencia del perfil de la población mas joven.

En la experiencia post-comercialización, se han reportado los siguientes eventos adversos adicionales:

Trastornos linfáticos y de la sangre: leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del oído y laberinto: tinitus

Trastorno en los ojos: visión borrosa, Síndrome de Iris Flexible Intraoperativo (IFIS, por sus siglas en inglés) (ver sección Precauciones Generales)

Trastornos gastrointestinales: obstrucción gastrointestinal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca y vómito.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: fatiga, malestar, dolor

Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis, ictericia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas

Investigaciones: pruebas anormales de función hepática, aumento de peso

Metabolismo y nutrición: anorexia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, calambres musculares, debilidad muscular

Trastornos del sistema nervioso: mareo postural, hipoestesia, parestesia, síncope, temblores

Trastornos psiquiátricos: agitación, ansiedad, depresión, insomnio, y nerviosismo

Trastornos renales y urinarios: disuria, hematuria, trastornos de la micción, frecuencia de la micción, nicturia, poliuria, incontinencia urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y de los senos: ginecomastia, impotencia, priapismo, eyaculación retrógrada

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: broncoespasmo agravado, tos, disnea, epistaxis

Piel: alopecia, prurito, erupción cutánea, urticaria

Trastornos vasculares: ruborizaciones, hipotensión

Los siguientes eventos adversos adicionales ha sido reportados en la experiencia de comercialización entre pacientes tratados por hipertensión, pero estos, en general, no se distinguen de los síntomas que pudieran haber ocurrido en ausencia de exposición a doxazosina, accidentes cerebro vasculares y arritmias cardiacas.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Uso con Inhibidores PDE-5 (Fosfodiesterasa-5)

(Ver sección Precauciones generales – Uso con Inhibidores de la Fosfodiesterasa Tipo 5)

Inhibidores de CYP3A4

Los estudios *in vitro* sugieren que la doxazosina es un sustrato del CYP 3A4. Se debe tener precaución cuando se administre concomitantemente doxazosina con un fuerte inhibidor de

CYP 3A4, tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Otros

La mayor parte (98%) de la doxazosina plasmática está unida a proteínas. Los datos *in vitro* en plasma humano indican que la doxazosina no tiene efecto sobre el enlace proteico de digoxina, warfarina, fenitoina o indometacina. La doxazosina ha sido administrada sin ninguna interacción farmacológica adversa observada en la experiencia clínica con diuréticos de tiazida, furosemida, beta-bloqueadores, fármacos anti-inflamatorios no esteroide, antibióticos, fármaco hipoglucémicos orales, agentes uricosúricos, o anticoagulantes.

10. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se conocen hasta la fecha.

11. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis

La administración dietética crónica (hasta 24 meses) de doxazosina a las dosis máximas toleradas de 40 mg/kg/día en ratas y 120 mg/kg/día en ratón no revelaron evidencia de potencial carcinogénico. Las dosis más elevadas evaluadas en las ratas y ratón están asociadas con ABC (Área Bajo la Curva, una medida de la exposición sistémica) que son 8 veces y 4 veces, el ABC humano a una dosis de 16 mg/día, respectivamente.

Mutagénesis

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco o los metabolitos a ninguno de los niveles cromosomales o subcromosomales.

Disfunción de Fertilidad

Los estudios en ratas mostraron una fertilidad reducida en los machos tratados con doxazosina en dosis orales de 20 mg/kg/día (pero no de 5 o 10 mg/kg/día), alrededor de 4 veces las exposiciones de ABC humana con una dosis de 12 mg/día. Este efecto fue reversible dentro de 2 semanas del retiro del fármaco. No ha habido ningún reporte de ningún efecto de la doxazosina en la fertilidad masculina en humanos.

12. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso oral.

La doxazosina GITS puede ser tomada con o sin alimentos.

Las tabletas GITS deben ser tragadas completas con una suficiente cantidad de líquido. Los pacientes no deben, masticar, dividir o triturar las tabletas (ver sección advertencias y precauciones especiales para su uso: información para pacientes).

El efecto óptimo de la doxazosina puede tomar hasta 4 semanas, Si fuese necesario, puede aumentarse la dosis después de este periodo a 8 mg una vez al día, de acuerdo con la respuesta del paciente.

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

Uso en pacientes de Edad Avanzada

Se recomienda la dosis normal de adultos.

Usos en Pacientes con Trastorno Renal

Ya que la farmacocinética de la doxazosina no presenta cambio en los pacientes con insuficiencia renal, y no hay evidencia de que la doxazosina agrave la disfunción renal existente, puede emplearse la dosis usual en estos pacientes.

Uso en Pacientes con Deterioro Hepático

Ver sección advertencias y precauciones especiales para su uso.

Uso en Niños

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

13. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En caso de que la sobredosis llevara a una hipotensión, el paciente deberá ser colocado de inmediato en forma supina, en posición cabeza hacia abajo. Deben realizarse otras medidas de apoyo si se consideran apropiadas en los casos individuales. Ya que la doxazosina está unida a las proteínas no se indica la diálisis.

14. PRESENTACIONES

Caja de cartón con blíster de 14 ó 28 tabletas de liberación prolongada con 4 mg cada una.

15. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.

16. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Su uso en el embarazo y la lactancia queda bajo responsabilidad del médico tratante.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

17. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México

18. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 184M2012 SSA IV

® Marca Registrada

Clave de IPP: 163300415J0114

Fecha de aprobación: Noviembre 01 de 2016

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Irma Daza
Fecha de Revisión:	21/JUL/16
Médico que revisó y aprobó:	Dra. María Luisa Almeida Reyna
Fecha de Aprobación:	18 Julio 2017
Referencia:	CDSv9.0 (06/MAY/2016)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Farmacocinética y farmacodinamia e Interacciones medicamentosas y de otro género.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Cardura XL[®]

Doxazosina

Tabletas de liberación prolongada

4 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Cardura XL[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Doxazosina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas de liberación prolongada

Cada tableta contiene:

Mesilato de doxazosina equivalente 4 mg

a

de doxazosina

Excipiente cbp

1

tablet

a

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hipertensión

La doxazosina GITS está indicada para el tratamiento de la hipertensión y puede ser utilizada como el agente inicial para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes. En los pacientes que no hay un control adecuado con un solo agente antihipertensivo, la doxazosina puede ser utilizada en combinación con otro agente tal como un diurético de tiazida, un beta-bloqueador, antagonista del calcio o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Hiperplasia Prostática Benigna

La doxazosina GITS está indicada para el tratamiento de síntomas clínicos de la hiperplasia prostática benigna (HPB) y para reducir el flujo urinario asociado con HPB. La doxazosina GITS puede ser utilizada en pacientes HPB que son hipertensos o normotensos. Aunque los cambios de presión arterial en pacientes normotensos con HPB sanguínea son clínicamente insignificantes, los pacientes con hipertensión y HPB han sido tratados de manera efectiva en ambos padecimientos con la monoterapia de doxazosina GITS.

5. CONTRAINDICACIONES

La doxazosina GITS está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad conocida a las quinazolinas, doxazosina o cualquiera de los ingredientes inertes.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Hipotensión Postural/Síncope

Como con todos los alfa bloqueadores, un porcentaje pequeño de pacientes han experimentado hipotensión postural evidenciada por mareo y debilidad, o rara vez pérdida de la conciencia (síncope), particularmente al inicio de la terapia. Cuando se instituye la terapia con cualquier alfa bloqueador efectivo, debe avisarse al paciente cómo evitar síntomas que resultan de la hipotensión postural y qué medidas debe tomar si se desarrolló. El paciente

debe tener precaución de evitar situaciones que pudieran dar como resultados daños en caso de que ocurra mareo o debilidad durante el inicio de la terapia con doxazosina.

Uso con Inhibidores de la Fosfodiesterasa Tipo 5

La administración concomitante de doxazosina con un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) debe ser empleada con precaución, ya que puede conducir a una hipotensión sistemática en algunos pacientes. Ya se han llevado a cabo estudios con doxazosina GITS e Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa.

Trastorno de la Función Hepática

Como con cualquier fármaco metabolizado completamente por el hígado, doxazosina debe ser administrada con precaución a pacientes con evidencia de disfunción hepática (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Trastornos Gastrointestinales

Una marcada reducción de los tiempos de retención gastrointestinal (GI) de la doxazosina GITS puede ejercer una influencia en el perfil farmacocinético, y por ello sobre la eficacia clínica del fármaco. Como cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución cuando se administre doxazosina GITS en pacientes con estrechamiento GI severo preexistente (patológico o iatrogénico).

Ha habido reportes raros de síntomas obstructivos en pacientes con estructuras conocidas en asociación con la ingestión de otro fármaco en esta formulación de liberación sostenida no deformable.

Síndrome del Iris Flexible Intraoperativo

El síndrome de iris flexible intraoperativo (IFIS por sus siglas en inglés), es una variante del síndrome de pupila pequeña), ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con alfa bloqueadores. Como el IFIS puede permitir un incremento progresivo en la complicación durante la operación, actualmente y en el pasado el uso de alfa bloqueadores debe ser un hecho conocido por el cirujano oftalmólogo en el avance de la cirugía.

Priapismo

Se han informado erecciones prolongadas y priapismo con los bloqueadores alfa-1, incluida la doxazosina, en la experiencia postcomercialización. En caso de que una erección persista durante más de 4 horas, el paciente deberá buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata de inmediato, puede causar daño en el tejido del pene y pérdida permanente de la potencia.

Información para los Pacientes

Los pacientes deben de estar informados de que la doxazosina GITS debe tragarse entera. Los pacientes no deben masticar, dividir o triturar las tabletas. Los pacientes no deben de estar preocupados si ocasionalmente notan en sus evacuaciones algo que parece como una tableta. En la doxazosina GITS el medicamento está contenido dentro de una concha no absorbible que ha sido diseñada especialmente para liberar lentamente el fármaco de manera que el cuerpo lo pueda absorber. Cuando este proceso está terminado, la tableta vacía se elimina del cuerpo.

Efectos en la habilidad de manejos y el uso de maquinaria

La habilidad para comprometerse en actividades tal como operar maquinaria u operar un vehículo motor puede verse deteriorada, especialmente cuando se inicia la terapia con doxazosina GITS.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo y lactancia

Aunque no se observaron efectos teratogénicos en las pruebas con animales con doxazosina, se observó una reducida supervivencia fetal en animales a dosis extremadamente altas. Estas dosis fueron aproximadamente 300 veces la dosis máxima recomendada para humanos. Los estudios con animales han demostrado que la doxazosina se acumula en la leche materna.

Ya que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o lactando, la seguridad de doxazosina GITS durante el embarazo o la lactancia no ha sido establecida aún. De acuerdo a ello, durante el embarazo o lactancia, la doxazosina debe ser utilizada sólo cuando a opinión del médico los beneficios potenciales sobrepasan en riesgo potencial.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En la siguiente lista se presentan los eventos adversos comunes (>1%) reportados en los estudios clínicos controlados con placebo previos a la comercialización con doxazosina GITS. Es importante enfatizar que los eventos reportados durante la terapia no necesariamente son ocasionados por la terapia.

Hipertensión

Trastorno cardiaco: palpitaciones, taquicardia

Trastornos del oído y laberinto: vértigo

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, sequedad en la boca, náusea

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, dolor de pecho, edema periférico.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, mialgia

Trastornos vasculares: hipotensión postural

Trastornos de sistema nervioso: mareo, cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: bronquitis, tos

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: prurito

Trastornos renales y urinarios: cistitis, incontinencia urinaria

Hiperplasia Prostática Benigna

Trastornos del oído y laberinto: vértigo

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, edema periférico

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, náusea

Infeción e infestaciones: síntomas parecidos a la influenza, infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, mialgia

Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea, somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: bronquitis, edema, rinitis

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión postural

La incidencia de eventos adversos después del tratamiento con doxazosina GITS (41%) en estudios clínicos con pacientes que presentan HPB fue bastante similar a aquél con placebo (39%) y menor que aquél de doxazosina estándar (54%).

El perfil de eventos adversos en pacientes de edad avanzada (>65 años) con HPB no mostró ninguna diferencia del perfil de la población mas joven.

En la experiencia post-comercialización, se han reportado los siguientes eventos adversos adicionales:

Trastornos linfáticos y de la sangre: leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del oído y laberinto: tinitus

Trastorno en los ojos: visión borrosa, Síndrome de Iris Flexible Intraoperativo (IFIS, por sus siglas en inglés) (ver sección Precauciones Generales)

Trastornos gastrointestinales: obstrucción gastrointestinal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca y vómito.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: fatiga, malestar, dolor

Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis, ictericia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas

Investigaciones: pruebas anormales de función hepática, aumento de peso

Metabolismo y nutrición: anorexia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, calambres musculares, debilidad muscular

Trastornos del sistema nervioso: mareo postural, hipoestesia, parestesia, síncope, temblores

Trastornos psiquiátricos: agitación, ansiedad, depresión, insomnio, y nerviosismo

Trastornos renales y urinarios: disuria, hematuria, trastornos de la micción, frecuencia de la micción, nicturia, poliuria, incontinencia urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y de los senos: ginecomastia, impotencia, priapismo, eyaculación retrógrada

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: broncoespasmo agravado, tos, disnea, epistaxis

Piel: alopecia, prurito, erupción cutánea, urticaria

Trastornos vasculares: ruborizaciones, hipotensión

Los siguientes eventos adversos adicionales ha sido reportados en la experiencia de comercialización entre pacientes tratados por hipertensión, pero estos, en general, no se distinguen de los síntomas que pudieran haber ocurrido en ausencia de exposición a doxazosina, accidentes cerebro vasculares y arritmias cardiacas.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

Uso con Inhibidores PDE-5 (Fosfodiesterasa-5)

(Ver sección Precauciones generales – Uso con Inhibidores de la Fosfodiesterasa Tipo 5)

Inhibidores de CYP3A4

Los estudios *in vitro* sugieren que la doxazosina es un sustrato del CYP 3A4. Se debe tener precaución cuando se administre concomitantemente doxazosina con un fuerte inhibidor de CYP 3A4, tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Otros

La mayor parte (98%) de la doxazosina plasmática está unida a proteínas. Los datos *in vitro* en plasma humano indican que la doxazosina no tiene efecto sobre el enlace proteico de digoxina, warfarina, fenitoina o indometacina. La doxazosina ha sido administrada sin ninguna interacción farmacológica adversa observada en la experiencia clínica con diuréticos de tiazida, furosemida, beta-bloqueadores, fármacos anti-inflamatorios no esteroide, antibióticos, fármaco hipoglucémicos orales, agentes uricosúricos, o anticoagulantes.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis

La administración dietética crónica (hasta 24 meses) de doxazosina a las dosis máximas toleradas de 40 mg/kg/día en ratas y 120 mg/kg/día en ratón no revelaron evidencia de potencial carcinogénico. Las dosis más elevadas evaluadas en las ratas y ratón están asociadas con ABC (Área Bajo la Curva, una medida de la exposición sistémica) que son 8 veces y 4 veces, el ABC humano a una dosis de 16 mg/día, respectivamente.

Mutagénesis

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco o los metabolitos a ninguno de los niveles cromosomales o subcromosomales.

Disfunción de Fertilidad

Los estudios en ratas mostraron una fertilidad reducida en los machos tratados con doxazosina en dosis orales de 20 mg/kg/día (pero no de 5 o 10 mg/kg/día), alrededor de 4 veces las exposiciones de ABC humana con una dosis de 12 mg/día. Este efecto fue reversible dentro de 2 semanas del retiro del fármaco. No ha habido ningún reporte de ningún efecto de la doxazosina en la fertilidad masculina en humanos.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso oral.

La doxazosina GITS puede ser tomada con o sin alimentos.

Las tabletas GITS deben ser tragadas completas con una suficiente cantidad de líquido. Los pacientes no deben, masticar, dividir o triturar las tabletas (ver sección advertencias y precauciones especiales para su uso: información para pacientes).

El efecto óptimo de la doxazosina puede tomar hasta 4 semanas, Si fuese necesario, puede aumentarse la dosis después de este periodo a 8 mg una vez al día, de acuerdo con la respuesta del paciente.

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

Uso en pacientes de Edad Avanzada

Se recomienda la dosis normal de adultos.

Usos en Pacientes con Trastorno Renal

Ya que la farmacocinética del la doxazosina no presenta cambio en los pacientes con insuficiencia renal, y no hay evidencia de que la doxazosina agrave la disfunción renal existente, puede emplearse la dosis usual en estos pacientes.

Uso en Pacientes con Deterioro Hepático

Ver sección advertencias y precauciones especiales para su uso.

Uso en Niños

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

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En caso de que la sobredosis llevara a una hipotensión, el paciente deberá ser colocado de inmediato en forma supina, en posición cabeza hacia abajo. Deben realizarse otras medidas de apoyo si se consideran apropiadas en los casos individuales. Ya que la doxazosina está unida a las proteínas no se indica la diálisis.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con blíster de 14 ó 28 tabletas de liberación prolongada con 4 mg cada una.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatua exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Su uso en el embarazo y la lactancia queda bajo responsabilidad del médico tratante.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 184M2012 SSA IV

® Marca Registrada

Clave de IPP: 63300415J0114

Fecha de aprobación: Noviembre 01 de 2016

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Irma Daza
Fecha de Revisión:	21/JUL/16
Médico que revisó y aprobó:	Dra. María Luisa Almeida Reyna
Fecha de Aprobación:	18 Julio 2017
Referencia:	CDSv9.0 (06/MAY/2016)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Farmacocinética y farmacodinamia e Interacciones medicamentosas y de otro género.