

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Cardura®
Doxazosina
Tabletas
2 mg y 4 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Cardura®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Doxazosina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta		
Cada tableta contiene:		
Mesilato de doxazosina equivalente a de doxazosina	2 mg	4 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hipertensión

La doxazosina está indicada para el tratamiento de la hipertensión y puede ser usado como el agente inicial para el control de la presión sanguínea en la mayoría de los pacientes. En los pacientes no controlados adecuadamente con un agente antihipertensivo se puede usar la doxazosina en combinación con otro agente como un diurético tiazida, un bloqueador beta, un antagonista de calcio o un inhibidor de la enzima convertidora – angiotensina

Hiperplasia Prostática Benigna

La doxazosina está indicada para el tratamiento de síntomas clínicos en hiperplasia prostática benigna (HPB) y para el flujo urinario reducido asociado con HPB. La doxazosina puede ser usado en pacientes HPB hipertensos con tensión normal. Mientras que los cambios en la presión sanguínea en los pacientes con tensión normal con HPB son clínicamente insignificantes los pacientes con hipertensión y HPB han tenido ambas condiciones efectivamente tratadas con la monoterapia de doxazosina.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas

Hipertensión

La administración de doxazosina a pacientes hipertensos causa una reducción clínicamente significativa en la presión sanguínea como resultado de una reducción en la resistencia sistémica vascular.

Se piensa que este efecto resulta del bloqueo selectivo de los adrenoreceptores-alfa-1 localizados en la vasculatura. Con una dosificación diaria, se presentan reducciones clínicamente significativas en la presión sanguínea durante todo el día y 24 horas posteriores a la dosis. Ocurre una reducción gradual en la presión sanguínea con las reducciones máximas a las 2 a 6

horas después de la dosis. En pacientes con hipertensión, las presiones sanguíneas durante el tratamiento con doxazosina fueron similares en las posiciones supina y de pie.

A diferencia de agentes bloqueadores adrenoreceptores alfa no selectivos, no se observó tolerancia en la terapia a largo plazo con doxazosina. Las elevaciones de la actividad renina en el plasma y taquicardia se observaron infrecuentemente en la terapia sostenida.

La doxazosina produce efectos favorables en los lípidos sanguíneos con un incremento significativo en la tasa de lipoproteínas de alta densidad (HDL)/colesterol total y reducciones significativas en el total de triglicéridos y colesterol. Confiere por lo tanto una ventaja sobre los diuréticos y los agentes bloqueadores adrenoreceptores beta los cuales afectan adversamente estos parámetros. Basados en la asociación establecida de hipertensión y lípidos sanguíneos con enfermedad cardíaca coronaria, los efectos favorables de la terapia doxazosina en la presión sanguínea y lípidos indica una reducción en el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria.

El tratamiento con doxazosina ha mostrado resultados en la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria y mejora de la capacidad activadora plasminógena del tejido. Adicionalmente, la doxazosina mejora la sensibilidad de la insulina en pacientes con deterioro.

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

Un estudio *in vitro* demostró las propiedades antioxidantes de los metabolitos 6'- y 7'-hidroxi de doxazosina en concentraciones de 5 micromolar.

En una prueba clínica controlada con pacientes hipertensos el tratamiento con doxazosina fue asociado con mejora en la disfunción eréctil. Adicionalmente, los pacientes que recibieron doxazosina reportaron menos casos de disfunción eréctil que los que recibieron otros agentes antihipertensivos.

Hiperplasia Prostática Benigna

La administración de doxazosina en pacientes con HPB sintomático resulta en una mejora significativa en la urodinámica y síntomas. El efecto HPB se cree que resulta del bloqueo selectivo de los adrenoreceptores alfa localizados en el estroma muscular y cápsula de la próstata y en cuello de la vejiga.

Se ha demostrado que la doxazosina es un bloqueador efectivo del adrenoceptor-alfa-1 el cual cuenta con más del 70% de los subtipos en la próstata. Esto cuenta para la acción en pacientes HPB.

La doxazosina ha demostrado eficacia subyacente seguridad sostenida en el tratamiento a largo plazo de HPB (por ejemplo, hasta 48 meses).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de la dosis terapéutica, la doxazosina es bien absorbida con niveles máximos en la sangre en aproximadamente 2 horas.

Biotransformación / Eliminación

La eliminación en el plasma es bifásica siendo la vida media de 22 horas. Esto suministra las bases para una dosis diaria. La doxazosina es extensivamente metabolizada con <5% de lo excretado como droga sin alteración.

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con deterioro renal no han mostrado alteraciones significativas comparadas con pacientes con función renal normal.

Solo hay datos limitados en pacientes con deterioro hepático y en los efectos de las drogas conocidas que influyen el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina). Un estudio clínico con 12 sujetos con deterioro hepático moderado, la administración única de la doxazosina resulto en el incremento de AUC del 43% y una disminución en la aparente separación oral de 40%. Como con cualquier droga metabolizada completamente por el hígado, el uso de doxazosina en pacientes con función hepática alterada debe ser realizado con precaución (ver sección Precauciones generales).

Aproximadamente 98% de la doxazosina está unida a las proteínas en el plasma.

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

7. PRECAUCIONES GENERALES

Hipotensión Postural / Síncope

Como con todos los bloqueadores alfa, un porcentaje muy pequeño de pacientes han experimentado hipotensión postural evidenciada por mareos y sensación de debilidad o rara vez pérdida del conocimiento (síncope), particularmente al inicio de la terapia (ver sección Dosis y vía de Administración). Cuando la terapia se establece con cualquier bloqueador alfa efectivo, el paciente debe estar informado de cómo evitar síntomas resultantes de la hipotensión postural y qué medidas debe tomar cuando se desarrollen. El paciente debe ser cauteloso para evitar situaciones donde pueda resultar lesionado por el mareo o la 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 realizarse con precaución ya que puede llevar a la hipotensión sintomática en algunos pacientes.

Deterioro de la Función Hepática

Como con cualquier droga totalmente metabolizada por el hígado, la doxazosina debe ser administrada con cuidado en pacientes con evidencia de función hepática deteriorada (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Síndrome del Iris Flexible Intraoperativo

El síndrome de iris flexible intraoperativo (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con bloqueadores alfa₁. Dado que el IFIS puede llevar al incremento de las complicaciones de procedimiento durante la operación, se debe informar el uso actual o pasado de bloqueadores alfa al oftalmólogo previa la realización de la cirugía.

Priapismo

Se han informado erecciones prolongadas y priapismo con los bloqueadores alfa-1, incluidos 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.

Efectos en la habilidad de manejos y el uso de maquinaria

La habilidad para realizar actividades tales como operar una maquinaria o un vehículo de motor puede deteriorarse, especialmente al inicio de la terapia con doxazosina.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Aunque no se han visto efectos teratogénicos en pruebas de animales con doxazosina, se observó reducción de la sobrevivencia fetal en animales con dosis extremadamente elevadas. Estas dosis fueron aproximadamente 300 veces el máximo de la dosis humana recomendada. Los estudios con animales han demostrado que la doxazosina se acumula en la leche materna.

Debido a que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en lactancia, la seguridad de la doxazosina durante el embarazo o la lactancia aún no ha sido establecida. Apropiadamente, durante el embarazo o la lactancia la doxazosina solo debe ser usado cuando en opinión del médico el beneficio potencial supere al riesgo potencial.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Hipertensión

En pruebas clínicas controladas, las reacciones más comunes asociadas con doxazosina fueron de tipo postural (raramente asociados con síncope) o no específicas e incluyeron:

Trastornos Auditivos y de Laberinto: vértigo

Trastornos Gastrointestinales: náusea

Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración: astenia, edema, fatiga, malestar

Trastornos del Sistema Nervioso: mareos, dolor de cabeza, mareo postural, somnolencia, síncope

Trastornos Respiratorio, Torácico y Mediastinal: rinitis

Hiperplasia Prostática Benigna

La experiencia en pruebas clínicas controladas en HPB indica un perfil similar de evento adverso a la observada en la hipertensión.

En la experiencia post comercialización, se reportaron los siguientes eventos adversos adicionales:

Trastornos Sanguíneo y Linfático: leucopenia, trombocitopenia

Trastornos Auditivo y de Laberinto: zumbido

Trastornos Oculares: visión borrosa, IFIS (síndrome del iris flexible intraoperativo) (ver sección Precauciones generales).

Trastornos Gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, resequedad bucal, vómito.

Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración: dolor

Trastornos Hepatobiliares: colestasis, hepatitis, ictericia

Trastornos del Sistema Inmune: reacción alérgica

Investigaciones: pruebas anormales de función de hígado, incremento de peso.

Metabolismo y Nutrición: anorexia

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, debilidad muscular, mialgia

Trastornos del Sistema Nervioso: hipoestesia, parestesia, temblor

Trastornos Psiquiátricos: agitación, ansiedad, depresión, insomnio, nerviosismo

Trastornos Renal y Urinario: disuria, hematuria, trastorno de micción, frecuencia de micción, nocturia, poliuria, incontinencia urinaria

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamario: ginecomastia, impotencia, priapismo, eyaculación retrograda

Trastornos Respiratorio, Torácico y Mediastinal: broncoespasmo agravado, tos, disnea, epistaxis

Trastornos Dérmicos y del Tejido Subcutáneo: alopecia, prurito, púrpura erupción de la piel, urticaria

Trastornos Vasculares: rubor caliente, hipotensión, hipotensión postural

Se reportaron los siguientes eventos adversos en la experiencia de comercialización entre los pacientes tratados para hipertensión pero estos, en general, no son distinguibles de los síntomas que pueden haber ocurrido en la ausencia de exposición al doxazosina: bradicardia, taquicardia, palpitación, dolor de pecho, angina de pecho, infarto al miocardio, accidentes cerebrovasculares y arritmias cardíacas.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Uso con Inhibidores PDE-5

(ver sección Precauciones generales – *Uso con Inhibidores DE-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 mayoría de la doxazosina del plasma (98%) esta conjugado a la proteína. Los datos *in vitro* en el plasma humano indican que la doxazosina no tiene efecto en el enlace a la proteína de digoxina, warfarina, fenitoína o indometacina. La doxazosina ha sido administrado sin ninguna interacción adversa de la droga en la experiencia clínica con diuréticos tiazidas furosemida, bloqueadores beta, drogas antiinflamatorias no esteroideas, antibióticos, drogas hipoglicémicas orales, agentes úricosúricos o anticoagulantes.

En una prueba abierta, aleatoria, placebo controlada en 22 voluntarios saludables masculinos, la administración de una dosis de 1 mg de doxazosina el día 1 de un régimen de 4 días de cimetidina oral (400 mg 2 veces al día) resultó en un incremento de 10% en la media de ABC de doxazosina, y no hubo cambios estadísticamente significativos en la media de C_{max} y en la media de la vida media de doxazosina. El incremento del 10% en la media de ABC para doxazosina con

cimetidina está dentro de la variación intersujeto (27%) de la media de ABC para doxazosina con placebo.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se conocen hasta la fecha.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

Carcinogénesis

La administración crónica en la dieta (hasta 24 meses) de doxazosina en dosis máximas toleradas de 40 mg/kg/día en ratas y 120 mg/kg/día en ratones no reveló evidencia de potencial carcinogénico. Las dosis más elevadas evaluadas en los estudios de ratas y ratones están asociados al ABC (una medida de exposición sistémica) 8 veces y 4 veces respectivamente, el ABC humano en una dosis de 16 mg/día.

Mutagénesis

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con la droga o su metabolito a niveles cromosomales o subcromosomales.

Deterioro de la Fertilidad

Estudios en ratas mostraron fertilidad reducidas en machos tratados con doxazosina en dosis orales de 20 mg/kg/día (no 5 o 10 mg/kg/día), aproximadamente 4 veces el AUC humana de 12 mg/día. Este efecto fue reversible a las 2 semanas del retiro de la droga. No hay reportes de ningún efecto de la doxazosina en la fertilidad masculina en humanos.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La doxazosina puede ser administrada en la mañana o en la noche.

Hipertensión

El rango de dosis completa de doxazosina es 1 mg a 16 mg diariamente. Es recomendable que la terapia se inicie a 1 mg una vez diariamente por 1 o 2 semanas para minimizar el potencial para hipotensión postural y/o síncope (ver sección Precauciones generales). La dosis puede ser incrementada a 2 mg una vez diariamente por 1 o 2 semanas adicionales. Si es necesario la dosis diaria debe ser entonces incrementada gradualmente en intervalos similares a 4mg, 8 mg y 16 mg determinado por la respuesta del paciente para obtener la reducción deseada en la presión sanguínea deseada. La dosis usual es 2 mg a 4 mg una vez diariamente.

Hiperplasia Prostática Benigna

La dosis inicial recomendada de doxazosina es 1 mg una vez diariamente para minimizar el potencial para hipotensión postural y/o síncope (ver sección Precauciones generales). Dependiendo de los urodinámicos individuales del paciente y la sintomatología HPB la dosis puede ser entonces incrementada a 2 mg y después a 4 mg hasta la dosis máxima recomendada de 8 mg. El intervalo de dosificación recomendado es 1 a 2 semanas. La dosis usual recomendada es 2 mg a 4 mg una vez diariamente.

Uso en Ancianos

Se recomienda la dosis normal de adultos.

Usos en Pacientes con Deterioro Renal

Debido a que las farmacocinéticas de la doxazosina no varían en pacientes con insuficiencia renal, y no hay evidencia de que la doxazosina agrave la disfunción renal existente, se pueden usar las dosis usuales en estos pacientes.

Uso en Pacientes con Deterioro Hepático

Ver sección Precauciones generales

Uso en Niños

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

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Si la sobredosis lleva a hipotensión, el paciente debe ser colocado inmediatamente en supino, posición con la cabeza hacia abajo. Se deben realizar otras medidas de sustento si se creen apropiadas en casos individuales. Debido a que la doxazosina es altamente enlazable a la proteína, la diálisis no está indicada.

15. PRESENTACIONES

Caja con 20 tabletas de 2 mg y de 4 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

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

17. 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

o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 354M89 SSA IV

®Marca Registrada

Clave de IPP: 163300415J0115

Fecha de aprobación: Noviembre 03 de 2016

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Irma Daza
Fecha de revisión:	21/JUL/2016
Médico que revisó y aprobó:	Dra. María Luisa Almeida Reyna
Fecha de Aprobación:	18 Julio 2016
Referencia:	CDSv8.0 (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®
Doxazosina
Tabletas
2 mg y 4 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Cardura®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Doxazosina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta		
Cada tableta contiene:		
Mesilato de doxazosina equivalente a de doxazosina	2 mg	4 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hipertensión

La doxazosina está indicada para el tratamiento de la hipertensión y puede ser usado como el agente inicial para el control de la presión sanguínea en la mayoría de los pacientes. En los pacientes no controlados adecuadamente con un agente antihipertensivo se puede usar la doxazosina en combinación con otro agente como un diurético tiazida, un bloqueador beta, un antagonista de calcio o un inhibidor de la enzima convertidora – angiotensina

Hiperplasia Prostática Benigna

La doxazosina está indicada para el tratamiento de síntomas clínicos en hiperplasia prostática benigna (HPB) y para el flujo urinario reducido asociado con HPB. La doxazosina puede ser usado en pacientes HPB hipertensos con tensión normal. Mientras que los cambios en la presión sanguínea en los pacientes con tensión normal con HPB son clínicamente insignificantes los pacientes con hipertensión y HPB han tenido ambas condiciones efectivamente tratadas con la monoterapia de doxazosina.

5. CONTRAINDICACIONES

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

6. PRECAUCIONES GENERALES

Hipotensión Postural / Síncope

Como con todos los bloqueadores alfa, un porcentaje muy pequeño de pacientes han experimentado hipotensión postural evidenciada por mareos y sensación de debilidad o rara vez pérdida del conocimiento (síncope), particularmente al inicio de la terapia (ver sección Dosis y vía de Administración). Cuando la terapia se establece con cualquier bloqueador alfa efectivo, el paciente debe estar informado de cómo evitar síntomas resultantes de la hipotensión postural y qué medidas debe tomar cuando se desarrollen. El paciente debe ser cauteloso para evitar

situaciones donde pueda resultar lesionado por el mareo o la 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 realizarse con precaución ya que puede llevar a la hipotensión sintomática en algunos pacientes.

Deterioro de la Función Hepática

Como con cualquier droga totalmente metabolizada por el hígado, la doxazosina debe ser administrada con cuidado en pacientes con evidencia de función hepática deteriorada (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Síndrome del Iris Flexible Intraoperativo

El síndrome de iris flexible intraoperativo (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con bloqueadores alfa₁. Dado que el IFIS puede llevar al incremento de las complicaciones de procedimiento durante la operación, se debe informar el uso actual o pasado de bloqueadores alfa al oftalmólogo previa la realización de la cirugía.

Priapismo

Se han informado erecciones prolongadas y priapismo con los bloqueadores alfa-1, incluidos 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.

Efectos en la habilidad de manejos y el uso de maquinaria

La habilidad para realizar actividades tales como operar una maquinaria o un vehículo de motor puede deteriorarse, especialmente al inicio de la terapia con doxazosina.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Aunque no se han visto efectos teratogénicos en pruebas de animales con doxazosina, se observó reducción de la sobrevivencia fetal en animales con dosis extremadamente elevadas. Estas dosis fueron aproximadamente 300 veces el máximo de la dosis humana recomendada. Los estudios con animales han demostrado que la doxazosina se acumula en la leche materna.

Debido a que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en lactancia, la seguridad de la doxazosina durante el embarazo o la lactancia aún no ha sido establecida. Apropiadamente, durante el embarazo o la lactancia la doxazosina solo debe ser usado cuando en opinión del médico el beneficio potencial supere al riesgo potencial.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Hipertensión

En pruebas clínicas controladas, las reacciones más comunes asociadas con doxazosina fueron de tipo postural (raramente asociados con síncope) o no específicas e incluyeron:

Trastornos Auditivos y de Laberinto: vértigo

Trastornos Gastrointestinales: náusea

Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración: astenia, edema, fatiga, malestar

Trastornos del Sistema Nervioso: mareos, dolor de cabeza, mareo postural, somnolencia, síncope

Trastornos Respiratorio, Torácico y Mediastinal: rinitis

Hiperplasia Prostática Benigna

La experiencia en pruebas clínicas controladas en HPB indica un perfil similar de evento adverso a la observada en la hipertensión.

En la experiencia post comercialización, se reportaron los siguientes eventos adversos adicionales:

Trastornos Sanguíneo y Linfático: leucopenia, trombocitopenia

Trastornos Auditivo y de Laberinto: zumbido

Trastornos Oculares: visión borrosa, IFIS (síndrome del iris flexible intraoperativo) (ver sección Precauciones generales)

Trastornos Gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, resequedad bucal, vómito.

Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración: dolor

Trastornos Hepatobiliares: colestasis, hepatitis, ictericia

Trastornos del Sistema Inmune: reacción alérgica

Investigaciones: pruebas anormales de función de hígado, incremento de peso.

Metabolismo y Nutrición: anorexia

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, debilidad muscular, mialgia

Trastornos del Sistema Nervioso: hipoestesia, parestesia, temblor

Trastornos Psiquiátricos: agitación, ansiedad, depresión, insomnio, nerviosismo

Trastornos Renal y Urinario: disuria, hematuria, trastorno de micción, frecuencia de micción, nocturia, poliuria, incontinencia urinaria

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamario: ginecomastia, impotencia, priapismo, eyaculación retrograda

Trastornos Respiratorio, Torácico y Mediastinal: broncoespasmo agravado, tos, disnea, epistaxis

Trastornos Dérmicos y del Tejido Subcutáneo: alopecia, prurito, púrpura erupción de la piel, urticaria

Trastornos Vasculares: rubor caliente, hipotensión, hipotensión postural

Se reportaron los siguientes eventos adversos en la experiencia de comercialización entre los pacientes tratados para hipertensión pero estos, en general, no son distinguibles de los síntomas que pueden haber ocurrido en la ausencia de exposición al doxazosina: bradicardia, taquicardia, palpitación, dolor de pecho, angina de pecho, infarto al miocardio, accidentes cerebrovasculares y arritmias cardíacas.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Uso con Inhibidores PDE-5

(ver sección Precauciones generales – *Uso con Inhibidores DE-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 mayoría de la doxazosina del plasma (98%) esta conjugado a la proteína. Los datos *in vitro* en el plasma humano indican que la doxazosina no tiene efecto en el enlace a la proteína de digoxina, warfarina, fenitoína o indometacina. La doxazosina ha sido administrado sin ninguna interacción adversa de la droga en la experiencia clínica con diuréticos tiazidas furosemida, bloqueadores beta, drogas antiinflamatorias no esteroideas, antibióticos, drogas hipoglucémicas orales, agentes úricosúricos o anticoagulantes.

En una prueba abierta, aleatoria, placebo controlada en 22 voluntarios saludables masculinos, la administración de una dosis de 1 mg de doxazosina el día 1 de un régimen de 4 días de cimetidina oral (400 mg 2 veces al día) resultó en un incremento de 10% en la media de ABC de doxazosina, y no hubo cambios estadísticamente significativos en la media de C_{max} y en la media de la vida media de doxazosina. El incremento del 10% en la media de ABC para doxazosina con cimetidina está dentro de la variación intersujeto (27%) de la media de ABC para doxazosina con placebo.

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

Carcinogénesis

La administración crónica en la dieta (hasta 24 meses) de doxazosina en dosis máximas toleradas de 40 mg/kg/día en ratas y 120 mg/kg/día en ratones no reveló evidencia de potencial carcinogénico. Las dosis más elevadas evaluadas en los estudios de ratas y ratones están asociados al ABC (una medida de exposición sistémica) 8 veces y 4 veces respectivamente, el ABC humano en una dosis de 16 mg/día.

Mutagénesis

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con la droga o su metabolito a niveles cromosomales o subcromosomales.

Deterioro de la Fertilidad

Estudios en ratas mostraron fertilidad reducidas en machos tratados con doxazosina en dosis orales de 20 mg/kg/día (no 5 o 10 mg/kg/día), aproximadamente 4 veces el AUC humana de 12 mg/día. Este efecto fue reversible a las 2 semanas del retiro de la droga. No hay reportes de ningún efecto de la doxazosina en la fertilidad masculina en humanos.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La doxazosina puede ser administrada en la mañana o en la noche.

Hipertensión

El rango de dosis completa de doxazosina es 1 mg a 16 mg diariamente. Es recomendable que la terapia se inicie a 1 mg una vez diariamente por 1 o 2 semanas para minimizar el potencial para hipotensión postural y/o síncope (ver sección Precauciones generales). La dosis puede ser incrementada a 2 mg una vez diariamente por 1 o 2 semanas adicionales. Si es necesario la dosis diaria debe ser entonces incrementada gradualmente en intervalos similares a 4mg, 8 mg y

16 mg determinado por la respuesta del paciente para obtener la reducción deseada en la presión sanguínea deseada. La dosis usual es 2 mg a 4 mg una vez diariamente.

Hiperplasia Prostática Benigna

La dosis inicial recomendada de doxazosina es 1 mg una vez diariamente para minimizar el potencial para hipotensión postural y/o síncope (ver sección Precauciones generales). Dependiendo de los urodinámicos individuales del paciente y la sintomatología HPB la dosis puede ser entonces incrementada a 2 mg y después a 4 mg hasta la dosis máxima recomendada de 8 mg. El intervalo de dosificación recomendado es 1 a 2 semanas. La dosis usual recomendada es 2 mg a 4 mg una vez diariamente.

Uso en Ancianos

Se recomienda la dosis normal de adultos.

Usos en Pacientes con Deterioro Renal

Debido a que las farmacocinéticas de la doxazosina no varían en pacientes con insuficiencia renal, y no hay evidencia de que la doxazosina agrave la disfunción renal existente, se pueden usar las dosis usuales en estos pacientes.

Uso en Pacientes con Deterioro Hepático

Ver sección Precauciones generales

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

Si la sobredosis lleva a hipotensión, el paciente debe ser colocado inmediatamente en supino, posición con la cabeza hacia abajo. Se deben realizar otras medidas de sustento si se creen apropiadas en casos individuales. Debido a que la doxazosina es altamente enlazable a la proteína, la diálisis no está indicada.

13. PRESENTACIONES

Caja con 20 tabletas de 2 mg y de 4 mg.

14. 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

o 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: 354M89 SSA IV

®Marca Registrada

Pfizer México

LLD_Méx_CDSv8.0_06May2016_v1

Clave de IPP: 163300415J0115
Fecha de aprobación: Noviembre 03 de 2016

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Irma Daza
Fecha de revisión:	21/JUL/2016
Médico que revisó y aprobó:	Dra. María Luisa Almeida Reyna
Fecha de Aprobación:	18 Julio 2016
Referencia:	CDSv8.0 (06/MAY/2016)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Farmacocinética y farmacodinamia e Interacciones medicamentosas y de otro género.