



DOCUMENTO DE LOCAL PRODUCTO

Nombre genérico: Mesilato de Doxazosina - GITS
Fecha de CDS reemplazado: 06 de Mayo de 2016
Fecha efectiva: 14 de Julio de 2016
Versión CDS: 10.0

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

CARDURAN XL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: doxazosina

Las tabletas GITS* contienen mesilato de doxazosina equivalente a 4 mg de doxazosina.

*GITS significa sistema terapéutico gastrointestinal. Corresponde a la sigla en inglés para el sistema OROS de liberación controlada.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas de liberación controlada

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

La doxazosina GITS está indicada para el tratamiento de la hipertensión. En pacientes que no están controlados adecuadamente con un solo agente antihipertensivo, la doxazosina puede usarse en combinación con otro agente tal como un diurético tiazida, un beta-bloqueador, un antagonista de calcio o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Hiperplasia Prostática Benigna

La Doxazosina GITS está indicada para el tratamiento de síntomas clínicos en la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y para el flujo urinario reducido asociado con la HPB. La doxazosina GITS puede usarse en pacientes con HPB que son hipertensos o normotensos. Aunque los cambios en la presión sanguínea de los pacientes normotensos con HPB son clínicamente insignificantes, los pacientes con hipertensión e HPB han sido tratados efectivamente para ambas condiciones con la monoterapia de doxazosina GITS.

4.2 Posología y método de administración

Doxazosina GITS puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas GITS deben ingerirse enteras con suficiente cantidad de líquido. Los pacientes no deben masticar, dividir ni aplastar las tabletas (vea sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso: Información *para pacientes*).

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

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

Uso en pacientes geriátricos

Se recomienda la dosis normal para adultos.

Uso en pacientes con deterioro renal

Como los parámetros farmacocinéticos de la doxazosina no cambian en pacientes con insuficiencia renal y no hay evidencia de que la doxazosina empeore la disfunción renal existente, pueden usarse las dosis normales en estos pacientes.

Uso en pacientes con deterioro hepático

Vea Sección 4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso.

Uso en niños

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

4.3 Contraindicaciones

La doxazosina GITS está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad conocida a quinazolinas (p. ej: prazosina, terazosina, doxazosina) o a cualquier otro ingrediente inerte.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso.

Comienzo de terapia

Debido a las propiedades alfa-bloqueantes de doxazosina, los pacientes pueden experimentar hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad o raramente pérdida de conciencia (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 de efectos posturales. El paciente debe ser advertido para que evite situaciones en las que pudiera resultar lesiones como consecuencia de los mareos o debilidad que pudieran ocurrir durante el comienzo de la terapia con doxazosina.

Uso en pacientes con trastornos cardíacos agudos

Como con otros agentes vasodilatadores y antihipertensivos es práctica médica prudente aconsejar el uso con 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.

Hipotensión postural / Síncope

Como con todos los alfa-bloqueadores, un porcentaje muy pequeño de pacientes han experimentado hipotensión postural manifestada por mareo y debilidad, o rara vez pérdida de la conciencia (síncope), sobre todo al inicio de la terapia. Cuando se instituya la terapia con un alfa-bloqueador efectivo, el paciente debe ser asesorado acerca de cómo evitar los síntomas resultantes de la hipotensión postural y qué medidas tomar si se desarrolla. El paciente debe ser advertido de evitar situaciones en donde podrían resultar lesiones si ocurre mareo o debilidad ocurren durante el inicio de la terapia con doxazosina.

Uso con Inhibidores Fosfodiesterasa de tipo 5

La administración concomitante de doxazosina con un inhibidor *Fosfodiesterasa de tipo 5* (PDE-5) (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 hemodinámicamente estable con la terapia con alfa-bloqueadores. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con el inhibidor de la 5-fosfodiesterasa con la dosis más baja posible y observar en un intervalo de 6 horas desde la toma de doxazosina. No se han llevado a cabo estudios con formulaciones de doxazosina de liberación prolongada.

Función hepática alterada

Como con cualquier fármaco metabolizado totalmente por el hígado, la doxazosina debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de función hepática deteriorada (vea sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). No se recomienda el uso en paciente con insuficiencia hepática grave debido a que no hay experiencia clínica con estos pacientes.

Trastornos Gastrointestinales

Los tiempos de retención *Gastrointestinales* (GI) notablemente reducidos de doxazosina GITS puede influenciar el perfil farmacocinético y por lo tanto la eficacia clínica del fármaco. Como con cualquier otro material no-deformable, se debe tener precaución cuando se administra doxazosina GITS en pacientes con estrechamiento GI severo pre-existente (patológico o iatrógeno).

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

Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas

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 tamsulosina debido a 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.

Cáncer de próstata

El carcinoma de la próstata causa muchos de los síntomas asociados con la HPB y los dos trastornos frecuentemente coexisten. Por lo tanto, se debe descartar el carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento con Doxazosina para el tratamiento de la HBP.

Priapismo

Las erecciones prolongadas y priapismo se han reportado con bloqueadores alfa-1, incluyendo doxazosina en la experiencia post-comercialización. En el caso de una erección que persiste más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podría dañar el tejido del pene y puede resultar en pérdida permanente de la firmeza.

Información para pacientes

Los pacientes deben ser informados de que doxazosina GITS debe ingerirse entera, con suficiente cantidad de líquido. Los pacientes no deben masticar, dividir o aplastar las tabletas. Los pacientes no deben preocuparse si notan ocasionalmente en sus heces algo que parezca una tableta. En doxazosina GITS el medicamento está contenido dentro de un envase no-absorbible que se ha diseñado especialmente para liberar lentamente el fármaco para que el cuerpo lo pueda absorber. Cuando se termina este proceso, la tableta vacía se elimina del cuerpo.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Uso con Inhibidores PDE-5

(Vea sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso – *Uso con Fosfodiesterasa de tipo 5 inhibidores*).

Inhibidores de CYP3A4

Los estudios in vitro sugieren que la doxazosina es un sustrato del CYP 3A4. Debe tenerse precaución cuando doxazosina es administrada concomitantemente con un fuerte inhibidor de CYP 3A4, tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol (vea sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Otros

La mayor parte (98%) de la doxazosina en plasma se encuentra unida a las proteínas. Los datos in vitro en el plasma humano indican que la doxazosina no tiene efecto en la unión a proteínas de la digoxina, warfarina, fenitoína o indometacina. La doxazosina se ha administrado sin ninguna interacción medicamentosa adversa en la experiencia clínica con diuréticos tiazida, furosemida, beta-bloqueadores, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, antibióticos, fármacos hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos o anticoagulantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Aunque no se observaron efectos teratogénicos en las pruebas en animales con doxazosina, se observó una supervivencia fetal reducida en animales a dosis demasiado altas. Estas dosis fueron aproximadamente 300 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

La presentación de un reporte de caso demostró transferencia de doxazosina en la leche materna humana y los estudios en animales han demostrado que la doxazosina se acumula en la leche materna. (Ver sección 5.3 Información de Seguridad Preclínica).

Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en lactancia, la seguridad de la doxazosina GITS durante el embarazo y la lactancia no se ha establecido. Por consiguiente, durante el embarazo y la lactancia, la doxazosina GITS debe usarse sólo cuando a juicio del médico; el beneficio potencial sobrepase al riesgo potencial.

4.7 Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas.

La capacidad de comprometerse en actividades tales como operar maquinaria u operar vehículos motorizados puede deteriorarse, sobre todo cuando se inicia la terapia con doxazosina GITS.

4.8 Efectos indeseables

La siguiente lista menciona los eventos adversos comunes (>1%) reportados en los estudios clínicos controlados con placebo antes de la comercialización con doxazosina GITS. Es importante enfatizar que los eventos reportados durante la terapia no necesariamente son provocados por la terapia.

Hipertensión

Trastorno cardiaco: palpitación, taquicardia

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos Oculares: visión borrosa³⁷, IFIS (síndrome del iris flexible intraoperativo) (ver sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso).^{106,107}

Trastornos gastrointestinales: obstrucción gastrointestinal, dolor abdominal, boca seca, náusea

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración: astenia, dolor en el pecho, edema periférico

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: dolor en la espalda, mialgia

Trastornos vasculares: hipotensión postural

Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: bronquitis, tos

Trastornos cutáneos y sub-cutáneos: prurito

Trastornos renales y urinarios: cistitis, incontinencia urinaria

Hiperplasia Prostática Benigna

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración: astenia, edema periférico

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, náusea

Infección e infestaciones: síntomas parecidos a los de la influenza, infección del tracto respiratorio, infección de las vías urinarias.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: lumbalgia, dorsalgia, mialgia

Trastornos del sistema nervioso: mareo, dolor de cabeza, somnolencia.

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

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión postural

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

El perfil de eventos adversos en pacientes geriátricos (> 65 años) con HPB no mostró diferencia del perfil en la población más joven.

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

Trastornos sanguíneos y linfáticos: leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus

Trastornos oculares: vista borrosa

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, vómito

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración: cansancio, malestar, dolor

Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis, ictericia

Trastornos del sistema inmune: reacción alérgica

Investigaciones: pruebas anormales de la función hepática, aumento de peso

Metabolismo y nutrición: anorexia

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, calambres musculares, debilidad muscular

Trastornos del sistema nervioso: mareo postural, hipostesia, parestesia, síncope, temblor

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

Trastornos renales y urinarios: disuria, hematuria, trastorno de la micción, frecuencia de la micción, nocturna, incontinencia urinaria.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: ginecomastia, impotencia, priapismo, eyaculación retrógrada⁸¹

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

Piel / Apéndices: alopecia, prurito, púrpura, salpullido cutáneo, urticaria

Trastornos vasculares: bochornos, hipotensión

Los siguientes eventos adversos adicionales se han reportado en la experiencia de comercialización entre pacientes tratados por hipertensión pero estos, en general, no son distinguibles de los síntomas que podrían haber ocurrido en ausencia de exposición a doxazosina: bradicardia, taquicardia, palpitación, dolor en el pecho, angina de pecho, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, y arritmia cardiaca.

4.9 Sobredosis

Si la sobredosis conduce a la hipotensión, el paciente debe ser colocado inmediatamente en una posición supina, con la cabeza hacia abajo. Otras medidas de apoyo deben realizarse si se cree que son adecuadas en casos individuales. Como la doxazosina está muy unida a las proteínas, no está indicada la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Hipertensión

La administración de doxazosina GITS a pacientes hipertensos provoca una reducción clínicamente significativa en la presión sanguínea como resultado de una reducción en la resistencia vascular sistémica. Este efecto se cree que resulta del bloqueo selectivo de los adrenoreceptores alfa-1 localizados en la vasculatura. Con la dosificación de una vez al día, hay reducciones clínicamente significativas en la presión sanguínea durante el transcurso del día y a las 24 horas después de la dosis. La mayoría de los pacientes se controlan con la dosis inicial de 4 mg de doxazosina GITS. En pacientes con hipertensión, las reducciones de las presiones sanguíneas durante el tratamiento con doxazosina GITS fueron similares en las posiciones de sentado y de pie.

Los sujetos tratados con doxazosina estándar para la hipertensión pueden transferirse a doxazosina GITS y titularse ascendentemente como fuera necesario, mientras se mantiene la eficacia y la tolerabilidad.

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

La doxazosina produce efectos favorables en los lípidos sanguíneos, con un aumento significativo en la relación lipoproteína de alta densidad (HDL)/colesterol total y reducciones significativas en los triglicéridos totales y colesterol total. Por lo tanto confiere una ventaja por encima de los diuréticos y agentes bloqueadores de los adrenoreceptores beta, que afectan de forma adversa a estos parámetros. Con base en la asociación establecida de hipertensión y lípidos sanguíneos con enfermedad coronaria, los efectos favorables de la terapia con doxazosina en la presión sanguínea y lípidos indican una reducción en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.

Se ha demostrado que el tratamiento con doxazosina resulta en regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria, y una capacidad activadora incrementada del plasminógeno del tejido. Adicionalmente, la doxazosina mejora a sensibilidad a la insulina en pacientes que tienen deterioro.

Se ha demostrado que la doxazosina está libre de efectos metabólicos adversos y es adecuado para usarse en pacientes con asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda y gota.

Un estudio in vitro ha demostrado que las propiedades antioxidantes de los metabolitos 6'- y 7'-hidroxi de la doxazosina a concentraciones de 5 micromolar.

Hiperplasia Prostática Benigna

La administración de doxazosina GITS a pacientes con HPB sintomática resulta en una mejoría significativa en la urodinámica y los síntomas. Se cree que el efecto en la HPB resulta de un bloqueo selectivo de los adrenoreceptores alfa localizados en el estroma muscular y cápsula de la próstata y en el cuello de la vejiga.

Se ha demostrado que la doxazosina es un bloqueador efectivo del sub-tipo 1A del adrenoreceptor-1-alfa, que asciende a más del 70% de los sub-tipos en la próstata. Esto justifica la acción en los pacientes con HPB.

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

La doxazosina GITS administrada en el régimen de dosificación recomendada tiene poco o ningún efecto en la presión sanguínea de pacientes normotensos.

En un estudio clínico controlado de HPB, el tratamiento con doxazosina en pacientes con disfunción sexual se asoció con mejoría de la función sexual.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de las dosis terapéuticas, la doxazosina GITS se absorbe bien con niveles pico en sangre que se alcanzan gradualmente de las 8 a las 9 horas después de la dosificación. Los niveles plasmáticos pico son aproximadamente un tercio de los de la misma dosis de las tabletas estándar de doxazosina. Los niveles mínimos a las 24 horas son, sin embargo, similares.

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

La relación pico/mínimo de doxazosina GITS es menor de la mitad de las tabletas de doxazosina estándar.

En el estado estacionario, la biodisponibilidad relativa de la doxazosina de doxazosina GITS comparada con la forma estándar fue del 54% a la dosis de 4 mg y del 59% a la dosis de 8 mg.

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina GITS en los pacientes geriátricos no han demostrado alteraciones significativas comparadas con las de los pacientes más jóvenes.

Biotransformación / Eliminación

La eliminación del plasma es bifásica con la vida media de eliminación terminal siendo de 22 horas. Esto da la base para la dosificación de una vez al día. La doxazosina se metaboliza extensivamente con < 5% excretado como el fármaco sin cambios.

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina estándar en pacientes con deterioro renal no han demostrado alteraciones significativas comparadas con las de los pacientes con función renal normal.

Sólo hay datos limitados en pacientes con deterioro hepático y acerca de los efectos de fármacos que se sabe que tienen influencia en el metabolismo hepático (por ejem. Cimetidina). En un estudio clínico en 12 sujetos con deterioro hepático moderado, la administración de una dosis única de doxazosina resultó en un aumento de la ABC del 43% y una disminución en la depuración oral aparente del 40%. Como con cualquier fármaco metabolizado totalmente en el hígado, el uso de doxazosina en pacientes con función hepática alterada debe emprenderse con precaución (vea sección 4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso).

Aproximadamente el 98% de la doxazosina se une a las proteínas del plasma.

La doxazosina se metaboliza principalmente mediante la O-desmetilación e hidroxilación.

La Doxazosina se metaboliza ampliamente en el hígado. Los estudios in vitro sugieren que la vía principal de eliminación es por vía CYP 3A4; sin embargo, las vías metabólicas CYP 2D6 y CYP2C9 también participan en la eliminación, pero en menor medida.

5.3 Datos de seguridad pre-clínica

Carcinogénesis

La administración crónica en la dieta (hasta por 24 meses) de doxazosina a las dosis máximas toleradas de 40 mg/kg/día en ratas y 120 mg/kg/día en ratones no revelaron evidencia de potencial carcinogénico. Las dosis más altas evaluadas en estudios en ratas y ratones se asocian con ABCs (una medida de exposición sistémica) que son 8 veces y 4 veces, respectivamente, el ABC en humanos a una dosis de 16 mg/día, respectivamente.

Mutagénesis

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco o metabolitos a cualquiera de los niveles cromosómicos o sub-cromosómicos.

Deterioro de la fertilidad

Los estudios en ratas demostraron una fertilidad reducida en machos tratados con doxazosina a dosis orales de 20 (mg/kg/día (pero no 5 ó 10 mg/kg/día), cerca de 4 veces las exposiciones humanas ABC obtenidas con una dosis en humanos de 12 mg/día. Este efecto fue reversible en un plazo de dos semanas de haber retirado el fármaco. No ha habido reportes de algún efecto de la doxazosina en la fertilidad masculina en humanos.

Lactancia

Los estudios en ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 1 mg/kg de doxazosina [2-¹⁴C] indican que doxazosina se acumula en la leche materna de rata, con un máximo de concentración de alrededor de 20 veces mayor que la concentración del plasma materno.