



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DOXAZOSINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiadrenérgicos de acción periférica
Código ATC: C02CA.04

3.1. Farmacodinamia

La doxazosina es un agente quinazolina-derivado con actividad bloqueante selectiva de los receptores alfa-1 adrenérgicos postsinápticos, usada para el tratamiento de la hipertensión arterial y el manejo sintomático de la hiperplasia prostática benigna.

En pacientes con hipertensión arterial el bloqueo del adreno-receptor conduce a vasodilatación y consecuente reducción de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial.

En pacientes con hiperplasia prostática benigna y obstrucción urinaria asociada la inhibición del receptor alfa-1 adrenérgico, particularmente abundante en el estroma prostático y el cuello vesical, disminuye el tono muscular local y, con ello, la resistencia uretral al flujo urinario, mejorando significativamente los síntomas característicos de la condición.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración por vía oral en formulaciones de liberación convencional la doxazosina se absorbe en un 65% en el tracto digestivo y genera niveles séricos máximos en aproximadamente 2-3 horas. Si se emplean formulaciones de liberación modificada las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 8-9 horas. Los alimentos alteran parcialmente la biodisponibilidad del fármaco, pero sin comprometer de manera importante su eficacia clínica.

Se une en un 98% a proteínas plasmáticas. Atraviesa la placenta y difunde en pequeña magnitud a la leche materna.

Se metaboliza extensamente en el hígado por O-desmetilación e hidroxilación vía citocromo P-450. Estudios in vitro sugieren que la biotransformación es mediada principalmente por la isoenzima CYP3A4 y en menor grado por CYP2D6 y CYP2C19. El proceso da lugar a diversos metabolitos (algunos con actividad farmacológica) que se excretan, junto a un 4.8% de doxazosina inalterada, en un 63% por las heces y 9% con la





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

orina. Exhibe una eliminación bifásica con una vida media terminal de 22 horas.

Los parámetros farmacocinéticos de la doxazosina no se alteran en sujetos de edad avanzada (> 65 años) ni en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con disfunción hepática leve su exposición sistémica se incrementa en un 40%.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo (2 años) en ratas y ratones con niveles de exposición sistémica equivalentes a 8 y 4 veces, respectivamente, los generados por la dosis máxima usada en humanos no reportaron potencial tumorigénico

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayos in vitro en células de linfoma de ratón, de aberración cromosómica en linfocitos humanos y test de Ames) mostraron resultados negativos.

Los estudios de reproducción no mostraron evidencias de teratogenicidad o embriotoxicidad en ratas ni en conejos con niveles de exposición sistémica 10 y 4 veces, respectivamente, superiores a los reportados con dosis terapéuticas en humanos. Sin embargo, en conejos el uso de dosis que producían niveles de exposición hasta 20 veces mayores a los alcanzados con una dosis usual en humanos se asoció a mortalidad fetal.

En ratas machos con niveles de exposición a doxazosina 4 veces superiores a los obtenidos con dosis terapéuticas en humanos se observó una reducción reversible de la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna.

5. POSOLOGIA

Se formula como sal mesilato para administración por vía oral en comprimidos o tabletas de liberación convencional y liberación modificada. Las dosis se expresan en términos de doxazosina.

5.1. Dosis

Aplicable a ambas indicaciones:

Tabletas o comprimidos de liberación convencional:

Adultos: Dosis inicial de 1 mg una vez al día y, en caso necesario, incrementos subsecuentes hasta 2, 4 y 8 mg/día (según respuesta clínica y tolerancia) a intervalos no menores de 2 semanas.





Tabletas o comprimidos de liberación modificada:

Adultos: Dosis inicial de 4 mg una vez al día. En caso necesario incrementar a 8 mg/día después de 4 semanas.

5.2. Dosis máxima diaria

8 mg/día (con cualquiera de las formulaciones).

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. En insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Ancianos: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosificación. Sin embargo, los incrementos posteriores a la dosis inicial (de ser éstos necesarios) se recomienda hacerlos más lentamente que en el caso de los pacientes de menor edad.

Edad pediátrica: No se recomienda su uso.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas o comprimidos de liberación convencional: Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas, y a la misma hora del día (por la mañana o en la noche) durante todo el tratamiento.

Tabletas o comprimidos de liberación modificada: Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas, y preferiblemente en las mañanas. La unidad posológica debe tragarse entera, sin masticar, triturar o fraccionar.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, dolor abdominal, dispepsia, xerostomía





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Poco frecuentes: Vómito, constipación, flatulencia, diarrea, gastroenteritis.
Raras: Obstrucción intestinal.

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuentes: Pruebas de función hepática alteradas.
Muy raras: Colestasis, ictericia, hepatitis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Aumento del apetito, aumento de peso, anorexia, gota.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Cistitis, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario.
Poco frecuentes: Disuria, hematuria, frecuencia urinaria aumentada.
Raras: Poliuria.
Muy raras: Trastornos de micción, diuresis aumentada, nocturia.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Hipotensión, hipotensión ortostática, palpitaciones, taquicardia.
Poco frecuentes: Angina de pecho, infarto de miocardio.
Muy raras: Arritmias cardíacas, bradicardia, sofoco.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo, somnolencia.
Poco frecuentes: Síncope, temblor, hipoestesia, ansiedad, depresión, insomnio, nerviosismo, agitación, accidente cerebrovascular.
Muy raras: Mareo postural, parestesia.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: Tos, bronquitis, disnea, rinitis, infección del tracto respiratorio.
Poco frecuentes: Epistaxis.
Muy raras: Broncoespasmo.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Mialgia, dolor de espalda.
Poco frecuentes: Artralgia.
Raras: Calambres musculares, debilidad muscular.

Trastornos del oído y laberinto

Frecuentes: Vértigo.
Poco frecuentes: Tinnitus.

Trastornos oculares

Muy raras: Visión borrosa.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: Síndrome de iris flácido intraoperatorio.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Impotencia.

Muy raras: Ginecomastia, priapismo.

Frecuencia no conocida: Eyaculación retrógrada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito.

Poco frecuentes: Erupción.

Muy raras: Urticaria, púrpura, alopecia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción alérgica.

Trastornos generales

Frecuentes: Astenia, dolor torácico, síntomas gripales, edema periférico.

Poco frecuentes: Dolor, edema facial, sudoración.

Muy raras: Fatiga, malestar general.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Aunque no se han realizado estudios ni se han reportado casos de interacción con doxazosina, se debe considerar dicha posibilidad si se co-administra con inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4 (como: antimicóticos azoles, antibióticos macrólidos y antivirales inhibidores de la proteasa del VIH, entre otros), los cuales podrían disminuir el metabolismo de la doxazosina y, con ello, aumentar sus niveles séricos y el riesgo de reacciones adversas.

Igualmente, el uso simultáneo de doxazosina e inhibidores de fofodiesterasa-5 (como sildenafil, tadalafilo o vardenafilo) podría conducir a hipotensión sintomática por efecto aditivo.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debido al riesgo de hipotensión postural asociado al uso de la doxazosina, se recomienda vigilar periódicamente la presión arterial en todos los pacientes, en especial tras la dosis inicial y los incrementos subsecuentes de la dosificación.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La doxazosina debe ser usada con precaución extrema en pacientes con:

- Edema pulmonar debido a estenosis aórtica o mitral.
- Insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado.
- Insuficiencia cardíaca del ventrículo izquierdo con baja presión de llenado.
- Insuficiencia cardíaca derecha debido a embolismo pulmonar o derrame pericárdico.

Dado que muchos de los síntomas del cáncer de próstata son similares a los de la hiperplasia prostática benigna, sumado al hecho de que ambas patologías pueden co-existir, se recomienda antes de iniciar un tratamiento con doxazosina evaluar al paciente y descartar la posibilidad de cáncer de próstata.

Como la doxazosina se metaboliza extensamente en el hígado, se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Durante cirugías de catarata en pacientes que están siendo o han sido tratados con bloqueantes alfa-1 adrenérgicos se ha reportado síndrome de iris flácido intraoperatorio (SIFI), una variante del síndrome de pupila pequeña cuya aparición puede conducir a complicaciones quirúrgicas de consideración. Dado que no existe un consenso sobre el tiempo que debe transcurrir entre la cirugía y la suspensión previa del medicamento para evitar la eventualidad, así como del beneficio preventivo de dicha suspensión, en caso de ser necesaria la intervención en pacientes que para el momento reciben o recibieron anteriormente doxazosina, el cirujano oftalmólogo deberá estar en conocimiento de ello a objeto de tomar las medidas pertinentes (como el uso de ganchos de iris, anillos dilatadores del iris o sustancias viscoelásticas) para minimizar los inconvenientes del SIFI si llegare a presentarse.

Debido a que con el empleo de doxazosina se han notificado casos de priapismo, se debe advertir a los pacientes la necesidad de asistencia médica inmediata si se presenta una erección dolorosa con duración superior a 4 horas, debido a que si no es oportunamente tratada podría provocar daño tisular del pene y pérdida permanente de la potencia sexual.

Los pacientes también deben ser informados de la posibilidad de hipotensión postural, mareos, vértigo y pérdida del conocimiento (síncope) vinculado a la medicación y advertidos de la importancia de evitar en lo





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

posible actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como conducir vehículos u operar maquinarias.

La eficacia y seguridad de la doxazosina en pacientes pediátricos no se ha sido establecida.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que la doxazosina se distribuye en pequeñas cantidades en la leche materna y no se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, su uso en ese período dependerá de la consideración previa del balance riesgo/beneficio.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la doxazosina, a otras quinazolininas (prazosina o terazosina) o a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática severa.

Pacientes pediátricos.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

El efecto más factible asociado a la sobredosis de doxazosina es la hipotensión, cuya severidad dependerá de la dosis ingerida.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) se deben practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. La hipotensión debe ser tratada con fluidoterapia IV manteniendo al paciente en posición supina con la cabeza baja y, en casos graves, con fármacos vasopresores. Debido a la elevada unión a proteínas de la doxazosina, la diálisis es inefectiva para remover el fármaco circulante.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Este producto puede causar mareo, vértigo y somnolencia. Durante su uso evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como conducir vehículos u operar maquinarias.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

