

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****DUOMO****COMPRIMIDOS 4 mg****DUOMO****(DOXAZOSINA)****COMPRIMIDOS 4 mg****COMPOSICIÓN**

Cada comprimido contiene:

Doxazosina (como mesilato) 4,00 mg

Excipientes c.s.: Lactosa monohidratada, almidón glicolato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y colorante FD&C azul N° 2.

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral

**USO ADULTO**

**CLASIFICACIÓN:** Antagonista alfa adrenoreceptores.

CÓDIGO ATC: C02CA04.

**INDICACIONES**Hipertensión arterial (HTA):

Doxazosina está indicado en el tratamiento de la hipertensión y puede ser utilizado como agente inicial para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes. En pacientes que no están adecuadamente controlados con un solo agente antihipertensivo, Duomo puede ser usado en combinación con otros agentes como diurético tiazídico, un betabloqueador, un antagonista de calcio o cualquier inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

### Hiperplasia prostática benigna (HPB):

Duomo está indicado para el tratamiento de la obstrucción del flujo urinario y de los síntomas asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB). La doxazosina puede utilizarse en pacientes con HPB tanto hipertensos como normotensos. Mientras que los cambios en la presión arterial en pacientes normotensos con HPB, son clínicamente insignificantes. Los pacientes que presentan tanto hipertensión como HPB han sido eficazmente tratados, utilizando doxazosina como tratamiento único.

## **DOSIFICACIÓN**

### **El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado.**

Los comprimidos de Duomo se pueden administrar tanto en la mañana como en la noche.

### **Hipertensión arterial (HTA):**

La dosis total de doxazosina varía de 1 a 16 mg diarios. Se recomienda una dosis inicial de 1 mg administrado en una sola dosis diaria por 1 o 2 semanas. La dosis puede incrementarse a 2 mg una vez al día por un período adicional de 1 o 2 semanas. Si es necesario la dosificación diaria puede ser posteriormente incrementada gradualmente en intervalos similares a 4 mg, 8 mg y 16 mg según lo determinado por la respuesta del paciente para lograr la reducción deseada en la presión arterial. La dosis usual es de 2 mg a 4 mg una vez al día.

### **Hiperplasia prostática benigna:**

La dosis inicial recomendada de doxazosina es de 1 mg administrada en una sola dosis diaria, por vía oral, con el fin de minimizar el potencial de hipotensión postural y/o síncope. Dependiente de las características urodinámicas individuales de los pacientes y de la sintomatología atribuible a la hiperplasia prostática benigna, la dosis podrá aumentarse a 2 mg y posteriormente a 4 mg hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 8 mg. El período recomendado para hacer los incrementos en la dosis es de una a dos semanas. La dosis habitual recomendada es de 2 mg a 4 mg una vez al día.

Población pediátrica: La seguridad y la eficacia del Duomo en niños y adolescentes no fueron establecidas.

Pacientes de edad avanzada: La misma dosis de adulto. En común con otros medicamentos de esta clase, la dosificación debe mantenerse en la medida de lo posible e incrementos hechos bajo estricto seguimiento.

Pacientes con insuficiencia renal: Como no hay alteración en la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la dosis habitual para adultos.

Pacientes con insuficiencia hepática: Al igual que con otros medicamentos que se metabolizan completamente en el hígado, doxazosina deberá administrarse con precaución en pacientes en los que haya evidencia de insuficiencia hepática.

## **CONTRAINDICACIONES**

Doxazosina está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo, otros tipos de quinazolininas (por ejemplo, prazosina, terazosina) o a cualquiera de los excipientes.
- Durante la lactancia.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Hipotensión Postural / Síncope:

Debido a las propiedades alfa–bloqueantes de la doxazosina, particularmente al inicio del tratamiento, los pacientes pueden presentar hipotensión postural, evidenciada por mareos y debilidad, o raramente pérdida de conciencia (Síncope). Así, al inicio del tratamiento, es prudente en la práctica clínica monitorear la presión sanguínea para minimizar los posibles efectos posturales.

Cuando se inicia una terapia con cualquier alfa-bloqueador eficaz, el paciente debe ser informado sobre cómo evitar los síntomas derivados de la hipotensión postural y qué medidas deben adoptarse en el caso de los síntomas a desarrollar. El paciente debe ser orientado a evitar situaciones en que pueda herirse, como conducir u operar máquinas si los síntomas como mareo o debilidad se producen durante el inicio del tratamiento con doxazosina.

### Uso en pacientes con enfermedades cardíacas agudas:

Como ocurre con otros fármacos antihipertensivos vasodilatadores, es prudente en la práctica clínica recomendar precaución cuando se administra doxazosina a pacientes con las siguientes enfermedades del corazón agudas:

- Edema pulmonar debido a estenosis aórtica o mitral.
- Insuficiencia cardíaca de alta velocidad
- Insuficiencia cardíaca derecha debido a embolia pulmonar o derrame pericárdico.
- Insuficiencia cardíaca ventricular izquierda con baja presión de llenado.

### Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Existen sólo datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y sobre el efecto de fármacos conocidos por influir en el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina). Así como ocurre con cualquier fármaco que sea completamente metabolizado por el hígado, doxazosina debe administrarse con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática.

Dado que no existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso de doxazosina en estos pacientes.

#### Uso con inhibidores de PDE-5 (5-fosfodiesterasa):

El uso concomitante de doxazosina con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (como sildenafil, tadalafilo, vardenafila) se debe hacer con cautela ya que ambos fármacos tienen efectos vasodilatadores, pudiendo ocurrir 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 por el uso de alfa-bloqueadores.

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal:

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

#### Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas:

Se observó Síndrome Intraoperatorio de Iris Flácida (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento o recientemente tratados con tamsulosina.

Casos aislados también se notificaron con otros bloqueadores alfa-1 y la posibilidad de un efecto de clase no puede excluirse. Como la IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones de los procedimientos durante cirugía de catarata, los oftalmólogos deben ser conscientes en antes de la cirugía del uso corriente o anterior de bloqueadores alfa-1.

La media de vida terminal media de la doxazosina es de 22 horas. Se puede prolongar en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. La tasa de ajuste de dosis puede necesitar ser lenta.

En algunos pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, la disminución del llenado ventricular izquierdo asociada a la terapia intensa puede resultar en una caída significativa del gasto cardíaco y de la presión arterial sistémica después de la administración de doxazosina.

#### Priapismo:

Erecciones prolongadas y priapismo se han notificado con bloqueadores alfa-1, incluyendo doxazosina en experiencia posterior a la comercialización. En el caso de una erección persistente por más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. El priapismo cuando no se trata inmediatamente, puede resultar en daños al tejido del pene y pérdida permanente de potencia.

#### Uso en niños:

La seguridad y la eficacia de doxazosina aún no se ha establecida en niños. Por lo tanto, este medicamento no debe administrarse a pacientes pediátricos.

#### Uso en ancianos:

No hay recomendación específica para este grupo de edad. La dosis habitual recomendada para adultos puede ser administrada para pacientes ancianos.

### **INTERACCIONES**

El uso concomitante de un alfa-bloqueante con inhibidores de la PDE-5 puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se han realizado estudios con doxazosina en formulaciones de liberación prolongada.

La doxazosina se encuentra altamente ligada a las proteínas plasmáticas (98%). Datos in vitro en el plasma humano indican que la doxazosina no tiene efecto sobre la unión proteica de fármacos probados (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina); sin embargo, debe tenerse en cuenta el potencial teórico para la interacción con otros fármacos relacionados con las proteínas.

La doxazosina, en forma de comprimido simple, se administró sin ninguna interacción medicamentosa adversa en las experiencias clínicas con diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos y anticoagulantes. Sin embargo, no están disponibles datos procedentes de estudios formales de interacción entre medicamentos.

La doxazosina potencializa la acción de disminución de la presión arterial de otros alfa-bloqueadores y antihipertensivos.

Los estudios in vitro sugieren que la doxazosina es un sustrato del CYP3A4. Se debe tener precaución cuando se administre concomitantemente doxazosina con un fuerte inhibidor de CYP3A4, tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol.

En un estudio abierto, aleatorizado, placebo–controlado en 22 voluntarios sanos del sexo masculino, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina el día 1 en un régimen oral de 4 días de cimetidina (400 mg dos veces al día) resultó en un aumento del 10% del AUC promedio de la doxazosina y en ningún cambio estadísticamente significativo en la Cmax media y en la media media de la doxazosina. El aumento del 10% en el AUC media para la doxazosina con la cimetidina está dentro de la variación interindividual (27%) del AUC media para doxazosina con placebo.

Como este medicamento contiene lactosa, su empleo no se recomienda en pacientes con enfermedades hereditarias raras de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa–galactosa.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia:**

Aunque no se reportaron efectos teratogénicos en animales sometidos a prueba con doxazosina, se observó una reducida sobrevivencia fetal en animales a dosis extremadamente altas. Tales dosis eran aproximadamente 300 veces mayores a la dosis máxima recomendada para humanos.

Solamente en un caso se reportó la presencia de la doxazosina en la leche materna humana y estudios en animales han mostrado que la doxazosina se acumula en la leche materna.

Debido a que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en período de lactancia, no ha sido posible establecer aún la seguridad en cuanto el uso de doxazosina durante el embarazo y la lactancia. Por lo anterior, el uso de doxazosina durante el embarazo y la lactancia deberá hacerse sólo cuando en opinión del médico, los beneficios potenciales superasen el riesgo.

### Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas:

La habilidad en actividades como operar máquinas o conducir vehículos puede ser perjudicada, especialmente en el inicio de la terapia. El fármaco también puede inducir somnolencia. Los pacientes no deben conducir ni operar máquinas, a menos que se haya demostrado que su atención o destreza no se ha visto afectada.

La eficacia de este medicamento depende de la capacidad funcional del paciente.

## **EFFECTOS ADVERSOS**

### Hipertensión:

En los ensayos clínicos con pacientes hipertensos, las reacciones adversas más comunes asociadas a doxazosina fueron del tipo postural (raramente asociadas al síncope) o no específicas.

Hiperplasia benigna de la próstata (HBP):

La experiencia obtenida con ensayos clínicos controlados sobre HBP indica un perfil de efectos adversos similar al observado en el tratamiento de la hipertensión.

Los siguientes efectos adversos se observaron durante el tratamiento con doxazosina, con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); pocos ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raros ( $< 1/10.000$ ).

Clases o sistemas de órganos	Muy comunes	Comunes	No comunes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Infecciones		Infecciones del tracto respiratorio y del tracto urinario				
Sanguíneos o del sistema linfático					Leucopenia trombocitopenia	
Sistema inmune			Reacción alérgica a medicamentos			
Metabolismo y nutrición			Anorexia, gota, aumento de apetito			
Psiquiátricos			Agitación, depresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo			
Sistema nervioso		Somnolencia, mareo, cefalea	Accidente vascular cerebral, hipoestesia, síncope, tremor		Mareos posturales, parestesia	
Oculares					Visión turbia	Síndrome intraoperatorio de Iris flojo
Oído y laberinto	Vértigo	Acufenos				
Cardíacos		Palpitaciones, taquicardia	Angina pectoral, infarto del miocardio		Bradicardia, arritmias cardíacas	
Vasculares		Hipotensión, hipotensión postural			Sofocos	

Respiratorios, torácicos o de mediastino		Bronquitis, tos, disnea, rinitis	Epistaxis		Broncoespasmo	
Gastrointestinales		Dolor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas	Constipación, flatulencia, vómitos, gastroenteritis, diarrea			Obstrucción gastrointestinal
Hepatobiliares			Resultados anormales en test de función hepática		Colestasis, hepatitis, ictericia	
Piel y tejido subcutáneo		Prurito	Erupción cutánea		Urticaria, alopecia, púrpura	
Óseos, musculoesqueléticos y tejidos conjuntivos		Lumbalgia, mialgia	Artralgia	Caídas, debilidad muscular		
Renales y urinarios		Cistitis, incontinencia urinaria	Disuria, aumento de frecuencia urinaria, hematuria	Poliuria	Aumento de diuresis, alteración de la micción, nocturia	
Sistema reproductivo y de mamas			Impotencia		Ginecomastia, priapismo	Eyaculación retrógrada
Generales y alteración no local de administración		Astenia, dolor de pecho, síntomas de tipo gripe, edema periférico	Dolor, edema facial		Fatiga, malestar	
Exámenes de diagnóstico			Cambio de peso			

## **SOBREDOSIS**

Si la sobredosis produce hipotensión, el paciente debe colocarse inmediatamente en posición supina, la cabeza más baja. Otras medidas de soporte deben tomarse si se consideran apropiadas en cada caso. Si esta medida es inadecuada, el paciente debe ser tratado primero con expansores de volumen. Si es necesario, utilizar un vasopresor. La función renal debe ser acompañada y mantenida, según sea necesario.

Como la doxazosina presenta un alto índice de unión proteica, no se recomienda la diálisis.



## FARMACODINAMIA

### Hiperplasia prostática benigna:

La Hiperplasia prostática benigna (HPB) es una causa común de obstrucción del flujo urinario en hombres de cierta edad. La HPB grave puede llevar a retención urinaria y daños renales. Un componente estático y uno dinámico contribuyen a los síntomas y a la reducción del flujo urinario asociados a la HPB. El componente estático está asociado al aumento del tamaño de la próstata causado, en parte, por la proliferación de células musculares lisas del estroma prostático. Sin embargo, la gravedad de los síntomas de la HPB y el grado de obstrucción uretral no están correlacionadas directamente al tamaño de la próstata.

El componente dinámico de la HPB está asociado a un aumento en el tono muscular liso en la próstata y en el cuello de la vejiga. El tono en esta área es mediado por el adrenoreceptor alfa-1, que está presente en gran cantidad en el estroma prostático, cápsula prostática y cuello de la vejiga.

El bloqueo del adrenoreceptor alfa-1 disminuye la resistencia uretral y puede aliviar la obstrucción y los síntomas de la HPB.

La administración de doxazosina en pacientes con HPB sintomática resulta en una mejora significativa en la urodinamia y los síntomas asociados. Se cree que el efecto en la HPB es el resultado del bloqueo selectivo de los receptores alfa-adrenérgicos localizados en el cuello de la vejiga, estroma y cápsula de la próstata.

### Hipertensión:

La administración de doxazosina a pacientes hipertensos produce una reducción clínicamente significativa de la presión como consecuencia de la reducción de la resistencia vascular sistémica. Se cree que este efecto es el resultado del bloqueo selectivo de adrenoreceptores alfa-1, localizados en los vasos sanguíneos. Con una sola dosis diaria, las reducciones clínicamente significativas de la presión sanguínea se obtienen durante todo el día hasta 24 horas después la administración. Se produce una reducción gradual de la presión sanguínea, con peaks máximos observados generalmente en 2–6 horas después de la administración. En pacientes con hipertensión, la presión sanguínea durante el tratamiento con doxazosina es similar tanto en posición supina y en pie.

## FARMACOCINÉTICA

**Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.**

Absorción: Después de la administración oral de dosis terapéuticas, la doxazocina se absorbe bien con peaks sanguíneos alrededor de 2 horas.

Biotransformación y eliminación: La eliminación plasmática es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de 22 horas, lo que proporciona la base para la administración en una sola dosis diaria. La doxazosina se metaboliza ampliamente y menos del 5% se excreta como fármaco inalterado.

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con disfunción renal no han demostrado diferencias farmacocinéticas importantes en comparación con individuos con función renal normal. Sólo hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática, sobre los efectos de los fármacos de influencia conocida sobre el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina). En un estudio clínico realizado con 12 pacientes con disfunción hepática moderada, la administración de una dosis única de doxazosina resultó en un aumento del 43% en el área bajo la curva (AUC) y en una reducción del 40% en el clearance oral aparente. Al igual que cualquier otro fármaco completamente metabolizado por el hígado, el uso de doxazosina en pacientes con disfunción hepática debe realizarse cuidadosamente.

Aproximadamente el 98% de la doxazosina se une a proteínas plasmáticas.

La doxazosina se metaboliza principalmente por la O-desmetilación e hidroxilación. La doxazosina se metaboliza principalmente en el hígado. Los estudios in vitro sugieren que la vía principal de eliminación es por vía del CYP3A4; sin embargo, las vías metabólicas por CYP2D6 y CYP2C9 también participan para la eliminación, pero en menor medida.

#### DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICOS:

Carcinogénesis: Administración crónica de doxazosina en la dieta (hasta 24 meses) a la dosis máxima tolerada de 40 mg/kg/día para ratas y 120 mg/kg/día para ratones no reveló evidencia de potencial carcinogénico. Las dosis más altas evaluadas en estudios con ratas y ratones se asocian con AUC (medida de exposición sistémica) que son 8 veces y 4 veces, respectivamente, el AUC humano a la dosis de 16 mg/día.

Mutagénesis: Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco o sus metabolitos a nivel cromosómico o subcromosómico.

Cambios en la fertilidad: Los estudios en ratas mostraron reducción en la fertilidad de machos tratados con doxazosina a dosis orales de 20 mg/kg/día (pero no con 5 ó 10 mg/kg/día), aproximadamente 4 veces el AUC obtenido con una dosis humana de 12 mg/día. Este efecto fue reversible dentro de las 2 semanas de la retirada del fármaco. No hay informes de ningún efecto de doxazosina en la fertilidad humana.

### Lactancia

Los estudios en ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 1 mg/kg de doxazosina [2-<sup>14</sup>C] indican que la 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.

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en su envase original, en lugar a no más de 30 °C. Proteger de la luz, calor y humedad.

**NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.**

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA.**

**NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.**

**TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**