

Disposición 2574/1997

Información que deberán incluir en sus prospectos, los laboratorios titulares de certificados de aquellas especialidades que contengan como principio activo Doxazosina.

Bs. As., 27/5/97

B.O: 4/6/97

VSTO el Expediente N° 1-47-801-96-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica tiene competencia en la adopción de medidas oportunas para proteger la salud de la población ante la detección de cualquier factor de riesgo relacionado con los productos indicados en el Art. 3° del Decreto 1490/92.

Que ciertas especialidades medicinales que contienen como principio activo la droga doxazosina contienen, a la luz del avance de los conocimientos, información insuficiente respecto de las precauciones para su uso, efectos adversos y contraindicaciones.

Que se hace necesario ampliar y unificar la información que se difunde, a través de los prospectos, tanto a los profesionales como a la población general.

Que es conveniente extremar los recaudos que debe guardar la Autoridad Sanitaria para velar por la salud de la población, propendiendo al ejercicio responsable del profesional facultado a prescribir.

Que la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Artículos 3° inc. d) y 8° del Decreto 1490/92.

Por ello,

EL DIRECTOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

Artículo 1°-Los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan como principio activo DOXAZOSINA deberán incluir en sus prospectos la

información contenida en el ANEXO I, que forma parte integrante de la presente Disposición.

Art. 2°-A los fines indicados en el artículo 1° y dentro del plazo de 60 (sesenta) días corridos a partir de la publicación de la presente Disposición en el Boletín Oficial, los laboratorios mencionados en el Artículo precedente deberán presentar para su aprobación por esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, los nuevos proyectos de prospectos por triplicado.

Art. 3°-Notifíquese a las Cámaras de Especialidades Medicinales (COOPERALA, CAEME, CILFA), Confederación Médica de la República Argentina (CO.M.R.A.), Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFI y BI) y a la Confederación Farmacéutica (C.O.F.A.).

Art. 4°-Anótese; comuníquese a quienes corresponda. Publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Pablo M. Bazerque.

ANEXO I

NOMBRE REGISTRADO *

DOXAZOSINA

FORMA FARMACEUTICA *

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Se transcribirá la formula calicuantitativa completa *

DESCRIPCIÓN

Doxazosina es un bloqueante (-adrenérgico usado en el tratamiento de la hipertensión arterial y los síntomas urinarios asociados a la hiperplasia prostática benigna. Desde el punto de vista farmacológico es similar a prazosin o terazosin, aunque la duración su acción es mayor, pudiendo ser administrado una vez al día.

MECANISMO DE ACCIÓN

Doxazosina inhibe competitivamente a los receptores ((-adrenérgicos. Por el bloqueo de estos receptores a nivel de arteriolas y venas causa vasodilatación periférica, disminución de la resistencia periférica y de la tensión arterial. La disminución de la tensión arterial se observa tanto de pie como en posición supina. Los efectos de la droga sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca son más pronunciados mientras el paciente se encuentra de pie. Esta droga altera además el metabolismo lipídico, con disminución de los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) y triglicéridos, incrementando además la relación lipoproteínas de alta

densidad (HDL colesterol)/colesterol total. Se desconocen al momento las implicaciones de los cambios mencionados.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: luego de su administración oral, doxazosina es bien absorbida, con una biodisponibilidad de aproximadamente 65 %.

Unión a proteínas: muy alta (98 a 99 %).

Biotransformación: doxazosina es extensamente metabolizada a nivel hepático.

Eliminación: la mayor parte de una dosis oral es eliminada por las heces en parte sin cambio (5 %) y el resto (63 a 65 %) como metabolitos. Aproximadamente 9 % es eliminada en la orina.

Vida media de eliminación: 19 a 22 horas; no parece ésta modificarse significativamente con la edad o las alteraciones leves o moderadas de la función renal.

Comienzo de acción: 1 a 2 horas; existe una ligera caída de la tensión arterial en la primera hora, pero el efecto hipotensor se hace aparente luego de 2 horas de su administración.

Tiempo de concentración pico (Tmax): 1.5 a 3.6 horas.

Concentración plasmática pico: a concentraciones de equilibrio, existe una relación lineal entre la concentración plasmática pico y la dosis de doxazosina. Seguido a una dosis de 1 mg. de la droga, la concentración plasmática pico fue de 9,6 ug/L.

Tiempo de efecto pico: 5 a 6 horas con una dosis única.

Duración de la acción: 24 horas con una dosis única.

INDICACIONES:

-Hipertensión arterial.

-Hiperplasia prostática benigna: doxazosina puede ser usada en el tratamiento de los síntomas urinarios asociados a la hiperplasia prostática benigna.

CONTRAINDICACIONES

-Hipersensibilidad a la doxazosina (o cualquier otra quinazolina como prazosin o terazosin) o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

-Hipotensión.

La relación riesgo/beneficio deberá ser cuidadosamente considerada en los siguientes grupos de pacientes:

-Ancianos, ya que este grupo de pacientes es más susceptible a los efectos hipotensores, entre ellos el fenómeno de primera dosis.

-Pacientes con insuficiencia hepática, ya que esta droga es primariamente metabolizada por el hígado. Dosis convencionales en estos pacientes pueden desencadenar reacciones exageradas.

-Pacientes con insuficiencia renal: En este grupo de pacientes, y sobre todo en aquellos cuya función renal se encuentra gravemente deteriorada, también se han observado reacciones exageradas con el uso de esta droga.

PRECAUCIONES

Doxazosina no es una droga de primera elección en el tratamiento de la hipertensión.

El tratamiento nacional de esta enfermedad consiste en:

-Manejo no farmacológico (especialmente restricción de sodio, disminución de peso, ejercicio y disminución del consumo de alcohol) en algunos pacientes con hipertensión leve o moderada, o como tratamiento adjunto en el caso de que este tratamiento no resulte suficiente para el control de la tensión arterial.

-La terapia inicial con drogas, usualmente consiste en la administración de una de las/los siguientes grupos de drogas: inhibidores de la enzima de conversión, diuréticos, antagonistas de los canales de calcio, antagonistas de los receptores de angiotensina o bloqueantes (-adrenérgicos. Si el control adecuado de la tensión arterial no es alcanzado y el paciente no experimenta efectos adversos significativos, la dosis de la droga puede ser aumentada. Si en estas condiciones tampoco logra el control adecuado de la tensión arterial, puede ser necesaria la adición o sustitución por otra de las drogas mencionadas o la adición o la sustitución por alguno de los grupos de drogas que a continuación se detallan: bloqueantes (-adrenérgicos de acción central (ej., clonidina, guanabenz, metildopa, etc.), antagonistas adrenérgicos de acción periférica (ej., guanadrel, guanetidina, alcaloides de la ranwolfiaI), bloqueantes (-adrenérgicos post-sinápticos (ej., prazosin, terazosin, doxazosina) o vasodilatores (ej., hidrazina, rninoxidilo).

Si es necesario, otra droga del segundo grupo puede adicionarse como una tercera droga o sustituir a otra. Si aun así el control de la tensión arterial no es alcanzado, puede ser sustituida alguna de las drogas o una cuarta droga puede ser incorporada al tratamiento.

El párrafo sombreado es de inclusión opcional

Se recomienda registrar la tensión arterial entre las 2 y 6 horas post-dosis, seguido a la primera dosis, ya que este es el tiempo en el que más frecuentemente se registra hipotensión ortostática.

La dosis puede ser incrementada de acuerdo a la necesidad y tolerancia basada en la tensión arterial en posición de pie, tomada entre 2 a 6 horas y 24 horas post-dosis. Se recomienda, además, registrar la tensión arterial a intervalos frecuentes durante todo el curso del tratamiento.

En los pacientes con depleción de volumen, restricción de sodio y/o ancianos, la incidencia de efectos adversos es mayor.

Carcinogénesis y mutagénesis: de acuerdo a estudios realizados en ratas (a dosis 150 veces las máximas toleradas en humanos) y ratones (no se alcanzaron las dosis máximas en humanos) de 24 y 18 meses respectivamente, no existe evidencia de carcinogénesis asociada al uso de esta droga. Tampoco existe evidencia de mutagénesis.

Embarazo: no han sido realizados estudios adecuados y bien controlados, a fin de determinar los efectos de la droga durante este período.

Los estudios en animales no han demostrado que doxazosina produzca daño fetal. Sin embargo, como los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, doxazosina no debe ser utilizada durante el embarazo, a menos que los beneficios esperados superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: no se sabe hasta qué punto doxazosina es excretada en la leche materna; sin embargo, no han sido comunicados problemas en humanos. No obstante, en ratas recibiendo una dosis oral simple de 1 mg./kg., doxazosina se acumulo en la leche con una concentración máxima 20 veces mayor a la concentración plasmática materna.

Pediatría: no existe información disponible sobre la relación entre la edad y el efecto de la droga. La eficacia e inocuidad no ha sido establecida en menores de 18 años.

Geriatría: este grupo de pacientes presenta mayor susceptibilidad al efecto hipotensor, por lo que dosis más bajas y una titulación más gradual pueden ser requeridas.

INTERACCIONES

Otros agentes antihipertensivos: el uso concurrente de doxazosina con otros agentes antihipertensivos puede causar un efecto hipotensor aditivo. Esta interacción puede ser usada terapéuticamente, a fin de obtener un mayor efecto, pero debe ser tenido en cuenta para el correcto ajuste de las dosis.

Estrógenos: debido a que estas drogas pueden inducir retención hídrica, pueden antagonizar el efecto antihipertensivo de la doxazosina cuando son administrados concomitantemente.

Simpaticomiméticos: el uso concomitante de drogas simpaticomiméticas puede antagonizar el efecto de la doxazosina, por lo que los pacientes deben ser estrechamente monitoreados a fin de determinar si existe pérdida del efecto de la droga.

Los pacientes que reciben doxazosina pueden exhibir una disminución de la respuesta presora a la epinefrina, lo que resulta en incremento del riesgo de desarrollo de hipotensión y taquicardia.

La actividad vasoconstrictora de altas dosis de dipamina, metaraminol, metoxamina y fenilefrina pueden ser antagonizadas por la administración concomitante de doxazosina.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): este grupo de drogas pueden reducir la actividad antihipertensiva de la doxazosina por inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel renal y/o por retención de sodio y agua. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados mientras reciben esta asociación, a fin de evaluar si existe pérdida de eficacia del agente antihipertensivo.

EFFECTOS ADVERSOS

NOTA: La aparición de hipotensión ortostática asociada a la primera dosis de doxazosina (fenómeno de primera dosis) o a incrementos en la dosis de la droga una vez que el tratamiento ha sido iniciado, es el efecto adverso más frecuente, especialmente cuando el paciente se encuentra en posición de pie.

También se han comunicado casos de síncope o mareos asociados a las situaciones arriba mencionadas. La incidencia de estos efectos parece ser dosis-dependiente por lo que la terapia debe ser iniciada con dosis de 1 mg., y su incidencia es mayor en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, luego del ejercicio y en los pacientes añosos.

Incidencia más frecuente:

Efecto de primera dosis (ver nota arriba), mareos, cefalea y cansancio inusual.

Incidencia menos frecuente:

Arritmias cardíacas, disnea, hipotensión ortostática, palpitaciones, edema de miembros, náuseas, nerviosismo, irritabilidad inusual, rinitis y somnolencia.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis de doxazosina deben ajustarse a los requerimientos individuales, de acuerdo a la respuesta obtenida y las características del paciente.

A fin de minimizar el riesgo de hipotensión de primera dosis, se recomienda comenzar el tratamiento con dosis de 1 mg. al acostarse. Si es necesario, los incrementos en la dosis deben realizarse con un intervalo de 2 semanas. Incrementos en la dosis superiores

a 4 mg. se asocian a una mayor frecuencia de efectos adversos, incluyendo síncope, hipotensión ortostática grave y mareos.

Cuando al tratamiento con doxazosina se agrega otra droga antihipertensiva, la dosis de la primera debe ser reducida y el segundo agente debe ser usado en las menores dosis terapéuticas con titulación gradual, si fuera necesario.

Dosis usual en adultos:

-Como antihipertensivo:

Inicial: 1 mg (base) por vía oral por día a la hora de acostarse.

Mantenimiento: la dosis debe ser incrementada gradualmente a intervalos no inferiores a las 2 semanas y de acuerdo a la respuesta obtenida (tensión arterial) y la tolerancia. La dosis máxima no debe exceder los 16 mg./día.

Los ancianos y los pacientes con insuficiencia hepática o renal pueden requerir dosis inferiores y una titulación más gradual.

Niños:

Las dosis en este grupo de pacientes no han sido establecidas.

INFORMACION PARA EL PACIENTE:

Este medicamento está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial y de los síntomas urinarios asociados a la hiperplasia prostática benigna.

Durante el tratamiento con este medicamento debe controlar su tensión arterial entre las 2 y 6 horas seguidas a la primera toma, y de igual forma luego de cada aumento de la dosis indicada por su médico. Luego, la misma deberá ser tomada a los intervalos indicados por su médico, sugiriendo registrar por escrito los valores (consignando fecha y hora) a fin de remitirlos al mismo en el momento de la consulta.

Este, y todos los medicamentos, deben tomarse a intervalos regulares de acuerdo a las indicaciones de su médico. En particular, doxazosina debe ser tomada preferentemente a la hora de acostarse, a fin de minimizar los efectos adversos como hipotensión postural (caída de la presión cuando se pasa de la posición acostada a la de pie o sentado) y mareos.

Avise a su médico si se encuentra embarazada o intenta estarlo, así como si se encuentra amamantando.

Comuníquese a su médico si se encuentra recibiendo cualquier medicamento, sea este recetado o de venta libre y en sobre todo si se trata de anticonceptivos, descongestivos, medicamentos antigripales, algún otro antihipertensivo (como por ejemplo diuréticos), laxantes o medicamentos para adelgazar.

Comuníquese a su médico si no ingiere o tiene una dieta restringida en sal.

Si se encuentra recibiendo doxazosina, no tome ningún otro medicamento sin consultar previamente con su médico.

Si Ud. olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como le sea posible, a menos que se encuentre más cerca de la próxima toma, en cuyo caso no debe duplicar la dosis.

No ingiera dosis superiores o inferiores a las indicadas por su médico.

Recuerde que un medicamento beneficioso para Ud. puede ser perjudicial para otra persona, por lo que nunca debe aconsejar su uso.

Este medicamento puede producir mareos, hipotensión postural, dolor de cabeza, taquicardia (aumento de la frecuencia cardíaca), palpitaciones (percepción de los latidos cardíacos), cansancio inusual, irritabilidad inusual, dificultad para respirar, náuseas, nerviosismo y edema (retención de agua) en las piernas. Si cualquiera de estos efectos aparece, comuníquelo a su médico.

Mientras toma este medicamento o cualquier otro antihipertensivo, debe recordar la necesidad de pasar de la posición acostado a estar de pie o sentado en forma lenta, a fin de evitar la aparición de mareos.

Avise a su médico si presenta vómitos, diarrea o fiebre, ya que pueden aparecer efectos adversos relacionados a doxazosina por la pérdida de agua y sodio en esas situaciones.

No consuma medicamentos húmedos o cuyo color se encuentre alterado.

Verifique la fecha de vencimiento antes de ingerir un medicamento.

Guarde los medicamentos en su envase original, conservando los prospectos.

"MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

CONSERVACION:

Conserve este medicamento a temperaturas inferiores a los 30° C y dentro de su envase.

NOTA: Las frases marcadas con asterisco deberán ser reemplazadas por la información que en ellas se indica.