

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARDURAN NEO 8 mg comprimidos de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación modificada de Carduran Neo contiene:
Doxazosina mesilato correspondiente a 8 mg de doxazosina

Excipiente con efecto conocido: 22,8 mg de sodio por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación modificada.

Comprimidos recubiertos blancos, redondos, de forma biconvexa, con un orificio sobre una cara impresa con “CXL 8”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Carduran Neo (Doxazosina) está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Carduran Neo (Doxazosina) puede utilizarse solo o en combinación con un diurético tiazídico, un beta bloqueante, un antagonista del calcio o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Hiperplasia benigna de próstata

Carduran Neo (Doxazosina) está indicado en el tratamiento de la obstrucción al flujo urinario y en los síntomas irritativos asociados con hiperplasia benigna de próstata (HBP).

Carduran Neo (Doxazosina) puede ser utilizado en pacientes con HBP, hipertensos o normotensos (ver apartado 4.4). Aquellos pacientes con ambas patologías pueden ser tratados con Carduran Neo (Doxazosina) como monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión y/o HBP

La dosis inicial es de 4 mg de Carduran Neo (Doxazosina de liberación modificada), una vez al día. El efecto óptimo de Carduran Neo (Doxazosina) se obtiene a las cuatro semanas. Si fuese necesario, tras este periodo, se podrá incrementar a una dosis única diaria de 8 mg, dependiendo de la respuesta del paciente.

La dosis máxima recomendada es de 8 mg en una única dosis diaria.

Ancianos: Se recomienda la dosis habitual del adulto.

Insuficiencia renal: Dado que la farmacocinética de Doxazosina no se modifica en los pacientes con insuficiencia renal, se puede utilizar la dosis habitualmente recomendada.

Insuficiencia hepática leve-moderada: Dado que Doxazosina se metaboliza en el hígado, debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carduran Neo (Doxazosina) en niños y adolescentes.

Forma de administración

Carduran Neo (Doxazosina) se puede administrar tanto por la mañana como por la noche, con o sin alimentos.

Los comprimidos de Carduran Neo (Doxazosina) no se deben masticar, dividir o machacar, se deben tragar enteros con suficiente cantidad de líquido.

4.3. Contraindicaciones

Carduran Neo (Doxazosina) está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a doxazosina, quinazolininas o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- Pacientes con hiperplasia benigna de próstata y con congestión del tracto urinario superior, infección crónica del tracto urinario o litiasis vesical concomitantes.
- Pacientes con historia de obstrucción gastrointestinal, obstrucción esofágica, o cualquier grado de disminución del diámetro de la luz del tracto gastrointestinal.
- Pacientes con hipotensión.

Doxazosina está contraindicado como monoterapia en pacientes con rebosamiento de vejiga o anuria con o sin insuficiencia renal progresiva.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Información para los pacientes

Se debe informar a los pacientes que los comprimidos de Carduran Neo (Doxazosina) se deben tragar enteros, con suficiente cantidad de líquido. Los pacientes no deben masticar, dividir o machacar los comprimidos.

En Carduran Neo (Doxazosina) la medicación se encuentra en el interior de un comprimido no absorbible, especialmente diseñado para que el principio activo tenga una liberación controlada. Cuando se completa este proceso, el comprimido vacío se elimina del organismo por las heces. Se debe advertir a los pacientes para que no se preocupen si ocasionalmente observan restos de comprimido en las heces.

Tiempos de tránsito intestinal anormalmente cortos (por ejemplo tras resección quirúrgica) pueden producir una absorción incompleta. Dada la prolongada semivida de doxazosina no está clara su significación clínica.

Inicio del tratamiento

Como sucede con todos los alfa bloqueantes, un porcentaje muy pequeño de pacientes han experimentado hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad, o raramente por pérdida del conocimiento (síncope), particularmente al comienzo del tratamiento. Cuando se instaure un tratamiento con cualquier alfa-bloqueante eficaz, el paciente deberá ser informado de cómo evitar los síntomas resultantes de la hipotensión arterial y qué medidas tomar si presentan esos síntomas. Deberá advertirse al paciente para evitar situaciones que podrían ser peligrosas debido a los mareos o a la debilidad que ocurre durante el inicio del tratamiento con Doxazosina.

Al igual que con otros antihipertensivos, como práctica médica habitual, deberá controlarse al paciente al inicio del tratamiento (monoterapia o terapia combinada) para minimizar los potenciales efectos posturales.

Uso en pacientes con cardiopatías agudas

Como con otros antihipertensivos vasodilatadores, es una práctica médica prudente aconsejar precaución cuando se administra doxazosina en las siguientes cardiopatías agudas:

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

Uso con Inhibidores de la PDE-5

Debe realizarse con precaución la administración concomitante de doxazosina con inhibidores PDE-5 (por ejemplo, sildenafil, tadalafil y vardenafil), ya que ambos medicamentos tienen efectos vasodilatadores que en algunos pacientes puede producir una hipotensión sintomática. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores PDE-5, solo si el paciente está hemodinámicamente estabilizado con alfa bloqueantes. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores PDE-5 utilizando la dosis más baja posible y respetando un intervalo de 6 horas desde la administración de doxazosina. No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina como Carduran Neo (doxazosina).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada

Dado que Doxazosina se metaboliza totalmente en el hígado, debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que no hay experiencia clínica en estos pacientes.

Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas

El “Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio” (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) se ha observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con tamsulosina. Se han recibido notificaciones aisladas con otros bloqueantes alfa-adrenérgicos y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Debido a que el IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la cirugía de cataratas, se debe comunicar al oftalmólogo, previamente a la cirugía, el tratamiento actual o anterior con un bloqueante alfa-1 adrenérgico como Carduran Neo.

Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con alfa-1 bloqueantes como la doxazosina en la experiencia poscomercialización. Si el priapismo no se trata de inmediato, se puede producir daño tisular

del pene y pérdida permanente de la función eréctil, por lo que el paciente debe acudir al médico inmediatamente.

Detección de cáncer de próstata

El carcinoma de próstata produce muchos de los síntomas que se asocian con la hiperplasia benigna de próstata y estas dos enfermedades pueden coexistir. Por tanto, se debe descartar el carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con doxazosina.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso con inhibidores de la PDE-5:

La administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la PDE-5 puede producir una hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina como Carduran Neo.

Otros:

La mayor parte de Doxazosina, se une a las proteínas plasmáticas (98%). Los datos *in vitro* en plasma humano indican que Doxazosina no tiene efecto sobre la unión a proteínas de digoxina, warfarina, fenitoína e indometacina.

Los estudios *in vitro* indican que doxazosina es un sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Se debe tener precaución cuando se administre doxazosina concomitantemente con un inhibidor potente del CYP3A4 como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol (ver sección 5.2).

Doxazosina se ha administrado sin ninguna interacción farmacológica adversa durante los ensayos clínicos con diuréticos tiazídicos, furosemida, beta-bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos y anticoagulantes. No obstante, no existen datos de estudios de interacción farmacológica formales.

Doxazosina potencia la acción de otros alfa-bloqueantes y otros antihipertensivos en la disminución de la presión arterial.

En un estudio abierto, randomizado, controlado con placebo en 22 voluntarios sanos, la administración de una única dosis de 1mg de doxazosina en día 1, durante un régimen de 4 días con cimetidina oral (400mg dos veces al día), produjo un aumento del 10% en el AUC medio de doxazosina, y ningún cambio estadísticamente significativo en los valores medios de la C_{max} y semivida de doxazosina. El aumento del 10% en la AUC medio de doxazosina con cimetidina está dentro de la variabilidad interindividual (27%) de la AUC medio de doxazosina con placebo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dado que no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes, no se ha podido establecer la seguridad del empleo de doxazosina durante el embarazo. Por lo tanto, durante el embarazo, solo se debe utilizar doxazosina si el beneficio potencial supera al riesgo. Aunque no se han observado efectos teratogénicos en pruebas realizadas en animales, se ha observado una disminución en la supervivencia del feto en animales, a dosis extremadamente altas (300 veces superiores a la dosis máxima recomendada para el hombre).

Lactancia

Se ha demostrado que la excreción de doxazosina en leche materna es muy baja (siendo la dosis relativa para el lactante inferior al 1%). No obstante, los datos en humanos son muy limitados. No se puede excluir el riesgo para el neonato o lactante y por tanto, doxazosina solo debe utilizarse cuando en opinión del médico el beneficio potencial supere los posibles riesgos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para desarrollar actividades, tales como el manejo de maquinaria o la conducción de vehículos a motor, puede verse disminuida, sobre todo al comienzo del tratamiento con Carduran Neo.

4.8. Reacciones adversas

Se han combinado los acontecimientos adversos pre y post-comercialización en una tabla y se han clasificado utilizando la tasa de incidencia tal y como aparecía en los informes de seguridad del producto de la forma siguiente: Muy frecuente $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); poco frecuente $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$); Raro $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y Muy raro $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$). Es importante resaltar que acontecimientos comunicados durante el tratamiento puede que no estén necesariamente causados por la terapia.

Si un acontecimiento adverso comunicado de forma espontánea no fue incluido en los informes de seguridad del producto, se asume que es muy raro, en base a las tasas de comunicación frente al uso mundial del medicamento.

<i>Sistema MedDRA de clasificación por órganos</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Efectos adversos</i>
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raro	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Anorexia, gota, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad, depresión, insomnio
	Muy raro	Agitación, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo, cefalea, somnolencia

	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular, hipoestesia, síncope, temblor
	Muy raro	Mareo postural, parestesia
Trastornos oculares	Muy raro	Visión borrosa
	Desconocido	Síndrome de iris flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuente	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Frecuente	Palpitaciones, taquicardia
	Poco frecuente	Angina de pecho, infarto de miocardio
	Muy raro	Bradicardia, arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión, hipotension postural
	Muy raro	Acaloramiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Bronquitis, tos, disnea, rinitis
	Poco frecuente	Epistaxis
	Muy raro	Broncoespasmo,
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, dispepsia, boca seca, nauseas
	Poco frecuente	Estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, gastroenteritis
	Raro	Obstrucción gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Pruebas de función hepática anormales
	Muy raro	Colestasis, hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito
	Poco frecuente	Erupción cutánea
	Muy raro	Alopecia, púrpura, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor de espalda, mialgia
	Poco frecuente	Artralgia
	Muy raro	Calambres musculares, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cistitis, incontinencia urinaria
	Poco frecuente	Disuria, hematuria, micciones frecuentes
	Muy Raro	Trastorno de la micción, nicturia, poliuria, aumento de la diuresis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Impotencia
	Muy raro	Ginecomastia, priapismo

	Desconocido	Eyacuación retrógrada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, dolor torácico, enfermedad de tipo gripal, edema periférico
	Poco frecuente	Dolor, edema facial
	Muy raro	Fatiga, malestar general
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Aumento de peso

La incidencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento con Carduran Neo (Doxazosina de liberación modificada) (41%) en ensayos clínicos en pacientes con HBP fue muy similar a placebo (39%) y menor que Doxazosina de liberación inmediata (54%).

El perfil de acontecimientos adversos en el anciano (> 65 años) no muestra diferencia con el perfil de la población joven.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede producir hipotensión. En este caso el paciente debe ser colocado en posición supina, con la cabeza hacia abajo. Si esta medida es inadecuada, el síncope debe tratarse inicialmente con expansores de volumen. Si fuera necesario, deben utilizarse vasopresores. Debe controlarse la función renal y ayudarla si fuera necesario. Otras medidas de soporte deberán utilizarse individualmente, si se consideran oportunas en cada caso.

Dado que Doxazosina se une en un alto grado a proteínas plasmáticas, no está indicada la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: bloqueadores alfa-adrenérgicos, código ATC: C02CA04.

Doxazosina ejerce su efecto vasodilatador por medio del bloqueo selectivo y competitivo de los adrenergicos alfa-1 postsinápticos.

La administración de Doxazosina causa una reducción clínicamente significativa de la presión arterial en los pacientes hipertensos, como resultado de una disminución en la resistencia vascular sistémica. Este efecto se piensa que es el resultado de un bloqueo selectivo de los alfa-1-adrenergicos situados en la pared vascular. Con una dosis diaria, se obtiene una disminución de la tensión arterial clínicamente significativa durante el día y hasta 24 horas después de la última dosis. La mayoría de los pacientes se controlan con la dosis inicial. En los pacientes con hipertensión arterial, la tensión arterial durante el tratamiento con Doxazosina, fue similar tanto en posición supina como en bipedestación. La posología recomendada de Doxazosina tuvo poco o ningún efecto en la tensión arterial de pacientes normotensos.

La administración de Doxazosina a pacientes con HBP sintomática produce una mejoría significativa en la urodinámica y en los síntomas de estos pacientes. Este efecto en la HBP se piensa que es el resultado del bloqueo selectivo de los adrenorreceptores alfa-1 localizados en el estroma muscular prostático, en la cápsula y en el cuello vesical.

Doxazosina ha demostrado ser un bloqueante de los alfa-1-adrenorreceptores del subtipo 1A, representante de más del 70% de los subtipos en la próstata. Esto explica su acción en los pacientes con HBP.

Doxazosina ha demostrado su eficacia y seguridad en tratamiento de la HBP a largo plazo.

No se ha observado tolerancia a largo plazo con Doxazosina.

Durante el tratamiento mantenido con Doxazosina se han observado, raramente, elevaciones de la actividad de la renina plasmática y taquicardia.

Doxazosina produce un efecto favorable sobre los lípidos sanguíneos, con un moderado incremento en el índice HDL/colesterol total (aproximadamente del 4 al 13% frente al basal) y un modesto descenso de triglicéridos totales, colesterol total y LDL colesterol.

El tratamiento con Doxazosina ha demostrado una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y un aumento de la capacidad activadora del plasminógeno tisular (tPA).

Doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes que presentan una disminución de la misma.

Los resultados de dos ensayos clínicos controlados demostraron que Doxazosina puede ser administrada tanto a pacientes con HBP hipertensos como normotensos. Los cambios en la tensión arterial en los pacientes normotensos fueron clínicamente insignificantes.

Doxazosina ha demostrado estar libre de efectos adversos metabólicos sobre los lípidos y sobre el metabolismo de la glucosa y es apropiado para utilizarlo en pacientes con diabetes.

Los datos de dos estudios de eficacia primaria, incluyendo un total de 1317 pacientes tratados con Doxazosina de liberación inmediata indican que pueden controlarse igualmente con una dosis inicial de 4 mg de Carduran Neo (Doxazosina de liberación modificada). En caso necesario se podrá incrementar a una dosis única diaria máxima de 8 mg.

Un estudio *in vitro* ha demostrado las propiedades antioxidantes de los metabolitos de Doxazosina 6' y 7' hidroxi a concentraciones 5 micromolares.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de dosis terapéuticas de Carduran Neo (Doxazosina de liberación modificada) se alcanzan niveles máximos en sangre gradualmente entre las 8 y 9 horas tras su administración. Los niveles máximos en plasma son aproximadamente un tercio de los alcanzados con la misma dosis de Doxazosina de liberación inmediata. Sin embargo los niveles valle a las 24 horas son similares.

Las características farmacocinéticas de Carduran Neo (Doxazosina de liberación modificada) conllevan a un perfil plasmático más uniforme que con Doxazosina de liberación inmediata.

El índice pico/valle de Carduran Neo (Doxazosina de liberación modificada) es menos de la mitad que el de Doxazosina de liberación inmediata.

En el estado de equilibrio, la biodisponibilidad relativa de Doxazosina con Carduran Neo (Doxazosina de liberación modificada) comparada con Doxazosina de liberación inmediata, fue del 54% con una dosis de 4 mg y del 59% con una dosis de 8 mg.

Los estudios farmacocinéticos con Carduran Neo (Doxazosina de liberación modificada) no han mostrado unas alteraciones significativas entre pacientes ancianos y jóvenes.

Biotransformación / Eliminación

La eliminación plasmática es bifásica con una vida media de 22 horas, lo cual proporciona las bases para una administración única diaria. Doxazosina se metaboliza ampliamente, excretándose menos del 5% como principio activo sin modificar.

En estudios farmacocinéticos con Doxazosina en pacientes con insuficiencia renal no se han observado alteraciones significativas en comparación con pacientes con función renal normal.

La información sobre pacientes con insuficiencia hepática y sobre fármacos conocidos por su influencia en el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina) es muy limitada. En un ensayo clínico de 12 pacientes con insuficiencia hepática moderada, la administración por vía oral de una dosis única de Doxazosina resultó en un incremento del área bajo la curva del 43% y un descenso del aclaramiento aparente del 40%.

Aproximadamente un 98% de Doxazosina está ligada a proteínas plasmáticas.

Doxazosina se metabolizada principalmente por una O-desmetilación e hidroxilación. La doxazosina se metaboliza en gran parte en el hígado. Los estudios *in vitro* indican que la vía principal de eliminación es a través del CYP3A4; sin embargo, las vías metabólicas del CYP2D6 y CYP2C9 también están implicadas en la eliminación, aunque en menor medida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En función de los estudios realizados en animales, tanto de seguridad farmacológica, como de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y tolerancia gastrointestinal, se desprende que no existe ningún riesgo especial en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Los comprimidos contienen los siguientes componentes no activos:

Núcleo: óxido de polietileno, cloruro sódico, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido férrico rojo (E172) y estearato magnésico.

Recubrimiento: acetato de celulosa, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio (E171), y tinta de impresión (goma laca Shellac, óxido de hierro negro (E 172), alcohol isopropílico, hidróxido de amonio y propilenglicol).

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Proteger de la humedad. Conservar por debajo de 30°C.
Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Carduran Neo (Doxazosina) 8 mg se presenta en envase blister de 28 comprimidos (envase normal) y 500 comprimidos (envase clínico).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.656

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 de mayo de 1999

Fecha de la última renovación: 30 de octubre de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2018