

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina Neo Sandoz 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de doxazosina (como mesilato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos blancos, redondos, biconvexos con la marca “DL”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión esencial.
- Tratamiento sintomático de la hiperplasia benigna de próstata.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimento. Los comprimidos se deben tragar enteros con una cantidad suficiente de líquido. Los pacientes no deben masticar, dividir o triturar los comprimidos (ver sección 4.4).

Adultos

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

Hipertensión esencial

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de doxazosina al día. Pueden hacer falta hasta cuatro semanas para alcanzar el efecto óptimo. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis se puede incrementar durante este periodo a 8 mg de doxazosina una vez al día.

Doxazosina se puede usar en monoterapia o en combinación con otro medicamento, por ejemplo un diurético tiazídico, un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos, un antagonista del calcio o un inhibidor de la ECA.

Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática

La dosis recomendada es 4 mg de doxazosina una vez al día. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis se puede incrementar durante este periodo a 8 mg de doxazosina una vez al día.

Doxazosina puede ser administrada a pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) hipertensos o normotensos, ya que los cambios en la presión sanguínea en los pacientes normotensos son clínicamente insignificantes. En pacientes hipertensos, ambas condiciones se tratan concomitantemente.

Edad avanzada

Mismas recomendaciones de dosis que para adultos.

Insuficiencia renal

Dado que no hay cambios en la farmacocinética de doxazosina en pacientes con insuficiencia renal, y que no hay evidencia de que doxazosina agrave la insuficiencia renal existente, a estos pacientes se les puede administrar la dosis habitual (ver sección 4.4) En casos raros no se puede excluir un aumento de la sensibilidad; En estos pacientes se debe administrar con precaución al inicio del tratamiento.

Insuficiencia hepática

Puesto que doxazosina se metaboliza en el hígado se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda el uso de doxazosina en pacientes con insuficiencia hepática grave, puesto que se carece de experiencia clínica (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Doxazosina está contraindicada en:

- Pacientes con conocida hipersensibilidad al principio activo o a otras quinazolininas (p. ej., prazosina, terazosina) o a cualquiera de los excipientes que aparecen en la sección 6.1.
- Pacientes con historia de hipotensión ortostática.
- Pacientes con hiperplasia prostática benigna y congestión concomitante de las vías urinarias superiores, infecciones urinarias crónicas o litiasis vesical.
- Pacientes con antecedentes de obstrucción esofágica o gastrointestinal, o cualquier grado de disminución del diámetro de la luz del tubo digestivo.
- Pacientes con hipotensión (sólo para la indicación de hiperplasia prostática benigna).

Doxazosina está contraindicada 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 el paciente:

Los pacientes deben ser informados que los comprimidos de doxazosina se deben de tragar enteros. Los pacientes no deben masticar, dividir o aplastar los comprimidos.

Para algunas formulaciones de liberación prolongada, el principio activo está rodeado por un revestimiento inerte, no absorbible que está diseñado para controlar la liberación del principio activo durante un período prolongado. Después de tránsito por el tracto gastrointestinal, la cubierta del comprimido vacío se elimina. Los pacientes deben ser advertidos para no preocuparse si de vez en cuando observan restos en las heces que se asemejan a un comprimido.

Los tiempos irregularmente cortos del tránsito por el tracto gastrointestinal (p. ej.; tras resecciones quirúrgicas) podrían tener como resultado una absorción incompleta. En vista de la larga vida media de doxazosina la significación clínica de esta no está clara.

Inicio del tratamiento:

En relación con las propiedades alfa-bloqueantes de doxazosina, los pacientes pueden experimentar una hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad, o raramente pérdida de conciencia (síncope), particularmente al comienzo del tratamiento.

Por lo tanto, como práctica médica habitual, se debe controlar la presión sanguínea al inicio del tratamiento para minimizar los potenciales efectos posturales. Debe 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.

Uso en pacientes con cardiopatías agudas:

Al igual que con otros medicamentos antihipertensivos con efecto vasodilatador, como práctica médica habitual, debe advertirse cuando se administre doxazosina a pacientes con las siguientes cardiopatías agudas:

- Edema pulmonar debido a una estenosis aórtica o mitral.
- Insuficiencia cardiaca con gasto elevado.
- Insuficiencia cardiaca ventricular derecha debida a una embolia pulmonar o derrame pericárdico.
- Insuficiencia cardiaca ventricular izquierda con presión baja de llenado.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Como con otros medicamentos que se metabolizan totalmente en el hígado, doxazosina se debe administrar con precaución en 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 con inhibidores PDE-5:

La administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la PDE-5 (p. ej., sildenafil, tadaláfilo, vardenafil) se deben administrar con precaución ya que ambos medicamentos tienen un efecto hipotensor que puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática, los pacientes deben estar estabilizados en su tratamiento se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la PDE-5 solo si el paciente está estabilizado hemodinamicamente con alfa-bloqueantes. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible con inhibidores de la PDE-5 y respetar un intervalo de tiempo de 6 horas tras la ingesta de doxazosina. No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina

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 doxazosina.

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.

Advertencias en relación a los excipientes

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

La administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la PDE-5 (ej. sildenafil, tadalafil, vardenafil) puede producir una hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.4). No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina.

Doxazosina se fija en un grado importante a las proteínas plasmáticas (98%). Los datos *in vitro* en el plasma humano indican que doxazosina no tiene ningún efecto en la fijación a las proteínas de la digoxina, la warfarina, la fenitoína o la 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 de liberación inmediata se ha administrado junto a diuréticos tiazídicos furosemida, beta-bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, hipoglucemiantes orales, medicamentos uricosúricos y anticoagulantes, sin presentar reacciones adversas con estos medicamentos. Sin embargo, no se presentan datos formales de estudios de interacción medicamento-medicamento.

Doxazosina potencia el efecto reductor de la tensión arterial de otros antihipertensivos y alfa-bloqueantes.

En un ensayo abierto, randomizado, y controlado con placebo en 22 voluntarios sanos de sexo masculino, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina en el día 1 de un régimen de 4 días de cimetidina oral (400 mg dos veces al día) incrementa en un 10% la media del AUC de doxazosina, y no hay cambios estadísticos significativos en la media de la C_{max} y en el promedio de la vida media de doxazosina. El incremento de un 10% en la media del AUC de doxazosina con cimetidina está dentro de la variación del sujeto (27%) de la media del AUC para doxazosina con el placebo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Para hipotensión inicial

Al no haberse realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, no se ha podido establecer la seguridad del empleo de doxazosina durante el embarazo.

Por lo tanto, durante el embarazo, doxazosina sólo se debe utilizar 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 a dosis extremadamente altas (ver sección 5.3)

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 se debe utilizar cuando en opinión del médico el beneficio potencial supere los posibles riesgos.

Para la indicación de la hiperplasia benigna de próstata: esta sección no es aplicable (solo se prescribe en hombres).

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 doxazosina.

4.8. Reacciones adversas

En relación con las características del inhibidor del receptor alfa de doxazosina, los pacientes pueden experimentar hipotensión ortostática, en forma de mareos o debilidad o, en raras ocasiones, desmayos (síncope), en particular al comienzo del tratamiento (ver sección 4.4).

Las siguientes reacciones adversas se han observado e informado durante el tratamiento con doxazosina con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio, y tracto urinario				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Leucopenia Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica a medicamentos			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, gota, aumento de apetito			
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad, depression, insomnio		Agitation, nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, dolor de cabeza somnolencia	Accidente cerebrovascular hipoestesia, síncope, temblor		Mareo postural, parestesia	

Trastornos oculares					Vision borrosa	Síndrome del iris flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto		Vertigo	Tinnitus			
Trastornos cardiacos		Palpitacion, , taquicardia	Angina pectoris, angina de miocardio		Bradicardia arritmia cardiaca	
Trastornos vasculares		Hipotension, postural, hipotensión			Sofocos	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bronquitis, tos disnea, rinitis	Epistaxis		Broncoespasmo	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, dispepsia, boca seca, náusea	Estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, gastroenteritis	Obstrucción gastrointestinal		
Trastornos hepatobiliares			Funcion hepatica anormal		Colestasis, hepatitis, ictericia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Erupción cutanea		Alopecia, purpura, urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda y mialgias	Artalgia		calambres musculares, debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios		Cistitis, incontinencia urinaria	Disuria, hematuria, frecuencia de micción		Trastornos en la micción, nicturia, poliuria, aumento de la diuresis	

Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Impotencia		Ginecomastia, priapismo, priapism	Eyaculación retrógrada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, dolor en el pecho, síntomas como de gripe y edema periférico	Dolor, edema facial		Fatiga malestar	
Investigaciones			Aumento de peso			

En estudios clínicos, la incidencia de efectos adversos con doxazosina en pacientes con hiperplasia benigna de próstata fue menor que durante la toma de comprimidos de doxazosina convencionales. La naturaleza de los efectos adversos fue, sin embargo, comparable.

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: <https://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. 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: Antagonistas del receptor alfa-adrenérgico.
Código ATC: C02CA04.

Hipertensión:

La administración de doxazosina en pacientes hipertensos causa una disminución clínicamente significativa de la presión sanguínea como resultado de una reducción en la resistencia vascular sistémica. Se cree que este efecto es debido a un bloqueo selectivo de los receptores alfa-1-adrenorreceptores vasculares. Con una dosis al día, se consiguen reducciones clínicamente significativas de la presión sanguínea durante el día y hasta 24 horas después de la última dosis. Después de tomar doxazosina, se produce una disminución gradual de la presión arterial en pacientes hipertensos; Los efectos ortostáticos al inicio del tratamiento son comparables a los de las metodologías de tratamiento correspondientes. A la dosis recomendada, los pacientes con presión arterial normal no mostraron una reducción de la presión arterial con importancia clínica. La mayoría de los pacientes se controlan con la dosis inicial de 4 mg de doxazosina. En los pacientes con hipertensión, la disminución de la presión sanguínea durante el tratamiento con doxazosina fue similar sentados y de pie.

Los pacientes en tratamiento por hipertensión con doxazosina de liberación inmediata pueden cambiar a doxazosina de liberación prolongada y ajustar gradualmente la dosis según sea necesario, mientras se mantengan el efecto y la tolerabilidad.

A diferencia de los bloqueantes selectivos alfa-1-adrenorreceptores, no se ha observado tolerancia en el tratamiento a largo plazo con doxazosina de liberación prolongada. En tratamientos a largo plazo no se ha observado frecuentemente un aumento de la actividad de la renina plasmática y taquicardia.

Doxazosina tiene un efecto positivo sobre los lípidos en sangre con una disminución significativa en la relación colesterol total/HDL-C y una reducción significativa de los glicéridos totales y el colesterol total.

Doxazosina no tiene efectos metabólicos adversos y se puede recetar a pacientes con asma, diabetes, función ventricular izquierda reducida, gota, hiperplasia benigna de próstata y en pacientes de edad avanzada.

Hiperplasia prostática:

La administración de doxazosina a pacientes con hiperplasia prostática sintomática produce una mejora significativa de los síntomas y de los parámetros urodinámicos, como resultado de un bloqueo selectivo de los receptores alfa adrenérgicos localizados en el estroma muscular, cápsula y cuello de la vejiga prostáticos.

La mayoría de los pacientes con hiperplasia prostática se controlan con la dosis inicial.

Doxazosina ha mostrado ser un bloqueante efectivo de los receptores alfa adrenérgicos subtipo 1A, que constituyen más del 70% de los subtipos adrenérgicos en la próstata.

Dentro del rango de dosis recomendado, doxazosina tiene un efecto mínimo o nulo sobre la presión sanguínea en pacientes normotensos con hiperplasia prostática benigna (HPB).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Doxazosina en comprimidos de liberación prolongada se absorbe bien después de la administración oral de dosis terapéuticas, con unos niveles máximos en sangre alcanzados gradualmente a las 8-9 horas de la administración. Los niveles plasmáticos máximos son aproximadamente una tercera parte de los que se alcanzan con la misma dosis en comprimidos de liberación inmediata. Sin embargo, los niveles valle a las 24 h son similares.

Las características farmacocinéticas de doxazosina comprimidos de liberación prolongada producen una ligera variación del perfil plasmático.

El cociente pico/valle de doxazosina comprimidos de liberación prolongada es menos de la mitad que el correspondiente a doxazosina comprimidos de liberación inmediata.

En el estado de equilibrio, la biodisponibilidad relativa de la doxazosina a partir de comprimidos de liberación prolongada, comparada con la forma de liberación inmediata, fue de un 56%.

Distribución

Aproximadamente un 98% de doxazosina está unida a proteínas en plasma. La distribución del volumen de doxazosina es 2,3 l/kg.

Biotransformación/ Eliminación

Doxazosina se biotransforma en grado significativo y se excreta principalmente a través de las heces. Doxazosina se metaboliza ampliamente con <5% excretado como producto inalterado. El aclaramiento total de doxazosina es de aproximadamente 2,8 ml/min/kg. La eliminación plasmática es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de 16-30 horas y, por lo tanto, esto proporciona la base para una dosificación diaria.

La doxazosina se metaboliza principalmente por O-desmetilación e hidroxilación. Doxazosina se metaboliza ampliamente en el hígado. Los estudios *in vitro* sugieren que la vía principal para la eliminación es a través de CYP 3A4; sin embargo, las rutas metabólicas CYP 2D6 y CYP 2C9 también están involucradas para la eliminación, pero en menor medida.

Otras poblaciones especiales

Edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina comprimidos de liberación prolongada no han mostrado diferencias significativas con los estudios en pacientes jóvenes.

Insuficiencia renal

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina comprimidos de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia renal tampoco mostraron cambios significativos comparado con pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática

Solo hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y sobre los efectos de medicamentos que influyen en el metabolismo hepático (p. ej., cimetidina). En comparación con voluntarios sanos, se observó que los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada tenían una disminución estadísticamente significativa en el aclaramiento corporal total (alrededor del 40%) después de la administración de 2 mg de doxazosina. Esto dio como resultado un aumento en el AUC (aproximadamente 45%) y el MRT (aproximadamente 50%). La vida media de eliminación final fue similar en ambos grupos y fue de alrededor de 23 horas.

Metabolismo o Biotransformación

Eliminación

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales en humanos según los estudios convencionales en animales en farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad para el desarrollo y la reproducción.

Los estudios en ratas lactantes muestran una acumulación de doxazosina. No hay información sobre la excreción de doxazosina en la leche de mujeres en periodo de lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Macrogol 200,
Macrogol 900,
Butilhidroxitolueno (E-321),
Celulosa microcristalina,
Povidona K 30,
Rac- α -Tocoferol (E-307),
Sílice coloidal anhidra,
Estearil fumarato de sodio.

Recubrimiento del comprimido

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), dispersión al 30%,
Sílice coloidal hidratada,
Macrogol 1300-1600,
Dióxido de titanio (E-171).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se envasan en blíster de PVC/PVDC/ALU dentro de una caja de cartón.
Tamaños de envase: 14, 28, 30, 56, 98, 100 y 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.240

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

Fecha de la primera autorización de comercialización: 17/09/2007

Fecha de la renovación de la autorización: 18/04/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.