

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

doxazosina neo cinfa 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4,85 mg de mesilato de doxazosina (equivalentes a 4 mg de doxazosina).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos de color blanco, redondos y biconvexos, con la inscripción "DL".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Doxazosina está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

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

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión y/o HBP

La dosis inicial es de 4 mg de doxazosina una vez al día. El efecto óptimo de 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.

Pacientes de edad avanzada

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 en pacientes con

insuficiencia hepática leve-moderada.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

Los comprimidos de doxazosina no se deben masticar, dividir o machacar, se deben tragar enteros con suficiente cantidad de líquido.

4.3. Contraindicaciones

Doxazosina está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo, a otras quinazolinonas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- antecedentes de hipotensión ortostática.
- hiperplasia benigna de próstata y con congestión del tracto urinario superior, infección crónica del tracto urinario o litiasis vesical concomitantes.
- antecedentes de obstrucción gastrointestinal, obstrucción esofágica o algún grado de disminución del diámetro del lumen del tracto gastrointestinal.
- hipotensión¹.

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 doxazosina deben tragarse enteros, con suficiente cantidad de líquido. Los pacientes no deben masticar, dividir o machacar los comprimidos.

En doxazosina neo cinfa 4 mg el medicamento se encuentra en el interior de un comprimido no absorbible especialmente diseñado para que el principio activo presente 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 comprimidos en las heces.

Tiempos de tránsito intestinal anormalmente cortos (p. ej., después de una resección quirúrgica) pueden producir una absorción incompleta. Debido a la semivida prolongada de doxazosina, se desconoce su importancia clínica.

Inicio del tratamiento

Al igual que ocurre con todos los alfa bloqueantes, un porcentaje muy pequeño de los pacientes han experimentado hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad, o en raras ocasiones pérdida del conocimiento (síncope), particularmente al comienzo del tratamiento. Al iniciar el tratamiento con cualquier alfa-bloqueante eficaz, se debe informar al paciente de cómo evitar los síntomas resultantes de la hipotensión arterial y qué medidas tomar si se producen dichos síntomas. Se debe advertir al paciente que evite las situaciones que puedan ser peligrosas debido a los mareos o la debilidad durante el inicio del tratamiento con doxazosina.

Al igual que ocurre 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.

¹ Únicamente para la indicación de hiperplasia benigna de próstata.

Uso en pacientes con enfermedades cardíacas agudas

Al igual que ocurre con otros antihipertensivos vasodilatadores, es una práctica médica prudente recomendar precaución cuando se administra doxazosina en las siguientes enfermedades cardíacas 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 de la PDE-5 (p. ej., sildenafil, tadalafil y vardenafil), ya que ambos medicamentos tienen efectos vasodilatadores que en algunos pacientes puede producir una hipotensión sintomática. A fin de reducir el riesgo de hipotensión ortostática, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la PDE-5 únicamente si el paciente está hemodinámicamente estabilizado con alfa bloqueantes.

Además, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la PDE-5 utilizando la dosis más baja posible respetando un intervalo de 6 horas desde la administración de doxazosina. No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina, tales como doxazosina neo.

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-1 y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Dado que el IFIS puede provocar un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la cirugía de cataratas, antes de la cirugía se debe informar al cirujano oftalmólogo sobre el tratamiento actual o previo con un bloqueante alfa-1 adrenérgico como doxazosina.

Priapismo

Se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con alfa-1-bloqueantes incluyendo doxazosina en la experiencia poscomercialización. Si el priapismo no se trata de inmediato, podría provocar daño tisular del pene y pérdida permanente de la potencia, 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.

Advertencia sobre 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

Uso con inhibidores de la PDE-5:

La administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la PDE-5 puede producir 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 doxazosina 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 ningún efecto sobre la unión a proteínas de la digoxina, warfarina,

fenitoína o 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 formales de interacción con otros medicamentos.

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

En un estudio abierto, aleatorizado y controlado con placebo en 22 voluntarios sanos, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina en el día 1 durante una pauta de 4 días con cimetidina oral (400 mg 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 $C_{máx}$ y semivida de doxazosina. El aumento del 10% en el AUC medio de doxazosina con cimetidina es la variabilidad interindividual (27%) del 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 embarazadas, no se puede establecer la seguridad del uso de doxazosina durante el embarazo. Por lo tanto, doxazosina solo debe utilizarse si el beneficio potencial supera el riesgo. Aunque no se han observado efectos teratogénicos en ensayos con animales, se ha observado una disminución de la supervivencia fetal en animales a dosis extremadamente altas (300 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Lactancia

Se ha demostrado que la excreción de doxazosina en leche materna es muy baja (la dosis relativa para el lactante es 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 lo 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 alterada, especialmente al inicio del tratamiento con doxazosina.

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 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 ($1/10.000$); y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). 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.

Sistema MedDRA de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Anorexia, gota, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, depresión, insomnio
	Muy raras	Agitación, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, dolor de cabeza, somnolencia
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, hipoestesia, síncope, temblor
	Muy raras	Mareo postural, parestesia
Trastornos oculares	Muy raras	Visión borrosa
	Frecuencia no conocida	Síndrome del iris flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
	Poco frecuentes	Angina de pecho, infarto de miocardio
	Muy raras	Bradicardia, arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, hipotensión postural
	Muy raras	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Bronquitis, tos, disnea, rinitis
	Poco frecuentes	Epistaxis
	Muy raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, sequedad de boca, náuseas
	Poco frecuentes	Estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, gastroenteritis
	Raras	Obstrucción gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Pruebas de función hepática anormales
	Muy raras	Colestasis, hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito
	Poco frecuentes	Erupción cutánea
	Muy raras	Alopecia, púrpura, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda, mialgia
	Poco frecuentes	Artralgia
	Muy raras	Calambres musculares, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Cistitis, incontinencia urinaria
	Poco frecuentes	Disuria, hematuria, micción frecuente
	Muy raras	Trastorno de la micción, nicturia, poliuria, aumento de la diuresis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Impotencia
	Muy raras	Ginecomastia, priapismo
	Frecuencia no conocida	Eyacuación retrógrada
Trastornos generales y alteraciones	Frecuentes	Astenia, dolor de pecho, síntomas

en el lugar de administración		gripales, edema periférico
	Poco frecuentes	Dolor, edema facial
	Muy raras	Fatiga, malestar general
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de peso

La incidencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento con doxazosina (comprimidos de liberación prolongada) (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 los pacientes de edad avanzada (> 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede causar hipotensión. En este caso, se debe colocar al paciente inmediatamente en posición supina, con la cabeza hacia abajo. Si esta medida es inadecuada, el síncope debe tratarse inicialmente con expansores de volumen. Si es necesario, deben utilizarse vasopresores. La función renal debe ser monitorizada y asistida si es necesario. Se deben utilizar otras medidas de apoyo según cada caso, si se considera apropiado

Dado que doxazosina se une con alta afinidad a las proteínas plasmáticas, no está indicada la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiadrenérgicos de acción periférica, antagonistas de los adrenoreceptores alfa, código ATC: C02CA04.

Doxazosina ejerce un efecto vasodilatador mediante el bloqueo selectivo y competitivo de los adrenoreceptores alfa-1 postsinápticos.

La administración de doxazosina provoca una reducción clínicamente significativa de la presión arterial en pacientes hipertensos como resultado de una disminución de la resistencia vascular sistémica. Se cree que este efecto es el resultado de un bloqueo selectivo de los adrenoreceptores alfa-1 localizados en la pared vascular. Con una dosis diaria, se obtiene una disminución clínicamente significativa de la presión arterial 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, la presión arterial durante el tratamiento con doxazosina fue similar tanto en posición supina como de pie. La dosis recomendada de doxazosina tuvo poco o ningún efecto sobre la presión arterial en pacientes normotensos.

La administración de doxazosina a pacientes con HBP sintomática produce una mejora significativa de la urodinámica y de los síntomas en estos pacientes. Se cree que este efecto en la HBP es el resultado del bloqueo selectivo de los adrenoreceptores alfa-1 localizados en el estroma muscular prostático, la cápsula y el cuello de la vejiga.

Se ha demostrado que doxazosina bloquea los adrenoreceptores alfa-1 del subtipo 1A, que representan más del 70% de los subtipos de la próstata. Esto explica su acción en los pacientes con HBP.

Doxazosina ha demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento a largo plazo de la HBP. No se ha observado tolerancia a largo plazo con doxazosina.

Se ha observado raramente un aumento de la actividad de la renina plasmática y taquicardia durante el tratamiento sostenido con doxazosina.

Doxazosina tiene un efecto favorable sobre los lípidos sanguíneos, con un leve aumento de la relación HDL/colesterol total (aproximadamente un 4-13% frente al valor inicial) y una leve disminución de los triglicéridos totales, el colesterol total y el colesterol LDL.

El tratamiento con doxazosina ha mostrado una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y un aumento de la capacidad del activador del plasminógeno tisular (tPA).

Doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con sensibilidad a la insulina alterada.

Los resultados de dos ensayos clínicos controlados demostraron que la doxazosina puede administrarse a pacientes hipertensos y normotensos con HBP. Los cambios de la presión arterial en los pacientes normotensos fueron clínicamente insignificantes.

Se ha demostrado que la doxazosina no tiene efectos metabólicos adversos sobre los lípidos y el metabolismo de la glucosa y es adecuada para su uso en pacientes con diabetes.

Los datos de dos estudios primarios de eficacia, que incluyen un total de 1.317 pacientes tratados con doxazosina de liberación inmediata, indican que pueden controlarse igualmente bien con una dosis inicial de 4 mg de doxazosina en forma de comprimidos de liberación prolongada. En caso necesario, puede aumentarse hasta una dosis única diaria máxima de 8 mg.

Un estudio in vitro ha demostrado las propiedades antioxidantes de los metabolitos hidroxilo de la doxazosina 6' y 7' a concentraciones de 5 micromolar.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de dosis terapéuticas de doxazosina en forma de comprimidos de liberación prolongada, los niveles máximos en sangre se alcanzan gradualmente entre 8 y 9 horas después de la administración. Los niveles plasmáticos máximos son aproximadamente un tercio de los alcanzados con la misma dosis de doxazosina de liberación inmediata. Sin embargo, los niveles mínimos a las 24 horas son similares.

Las características farmacocinéticas de doxazosina en forma de comprimidos de liberación prolongada conducen a un perfil plasmático más uniforme que el de doxazosina de liberación inmediata. La relación pico-valle de doxazosina en forma de comprimidos de liberación prolongada es menos de la mitad que el de doxazosina de liberación inmediata.

En estado de equilibrio, la biodisponibilidad relativa de doxazosina en forma de comprimidos de liberación prolongada comparada con doxazosina de liberación inmediata fue del 54% a una dosis de 4 mg y del 59% a una dosis de 8 mg.

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina en forma de comprimidos de liberación prolongada no han mostrado alteraciones significativas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Biotransformación/eliminación

La eliminación plasmática es bifásica, con una semivida de 22 horas, lo que proporciona la base para una administración de una vez al día. Doxazosina se metaboliza ampliamente con menos del 5% excretado como sustancia activa inalterada.

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina en pacientes con insuficiencia renal no mostraron ningún cambio significativo en comparación con los pacientes que presentan función renal normal.

Los datos sobre pacientes con insuficiencia hepática y sobre medicamentos que se sabe que influyen en el metabolismo hepático (p. ej., cimetidina) son muy limitados. En un estudio clínico de 12 pacientes con insuficiencia hepática moderada, la administración oral de una dosis única de doxazosina produjo un aumento del AUC del 43% y una disminución del aclaramiento aparente del 40%.

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

La doxazosina se metaboliza principalmente por O-demetilación e hidroxilación. La doxazosina se metaboliza principalmente en el hígado. Los estudios in vitro indican que la principal vía de eliminación es el CYP3A4; sin embargo, las vías metabólicas CYP2D6 y CYP2C9 también participan 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, parece que no existe ningún riesgo especial para el ser humano.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Óxido de polietileno (PM 200.000)

Óxido de polietileno (PM 900.000)

Celulosa microcristalina

Povidona (K29-32)

Todo rac- α -tocoferol

Sílice coloidal anhidra

Estearil fumarato sódico

Recubrimiento del comprimido:

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), dispersión del 30%

Sílice coloidal hidratada

Macrogol 1300 1600

Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/Aluminio.

Tamaños de envase:

14, 15, 28, 30, 50 x 1, 60, 90, 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Laboratorios Cinfa, S.A

Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta

31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75.009

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

Fecha de la primera autorización: 01/03/2013

Fecha de la última renovación: 30/08/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2022