

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina NEO Viatris 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 equivalente a 4 mg de doxazosina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, redondos, blancos, grabados con "DL" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Doxazosina NEO Viatris está indicado para el tratamiento de los síntomas clínicos de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y la reducción del flujo urinario asociado a la HBP. Doxazosina NEO Viatris puede utilizarse en estos pacientes tanto si son hipertensos como normotensos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis normal es de 4 mg de doxazosina una vez al día. En caso necesario, se puede incrementar la dosis a 8 mg una vez al día. El efecto óptimo puede tardar en alcanzarse hasta cuatro semanas.

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

Pacientes de edad avanzada:

Se recomienda la dosis normal en adultos.

Insuficiencia renal:

Dado que no hay ningún cambio en las propiedades farmacocinéticas en los pacientes con insuficiencia renal, y como no hay signos de que Doxazosina NEO Viatris agrave la insuficiencia renal existente, se puede utilizar la dosis normal en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

Ver sección 4.4.

Población pediátrica:

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

Forma de administración

Vía oral.

Doxazosina NEO Viatris puede tomarse con o sin alimentos.

Los comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros con una cantidad suficiente de líquido. Los pacientes no deben masticar, partir ni triturar los comprimidos de liberación prolongada (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Doxazosina NEO Viatris está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo u otro tipo de quinazolinas (p. ej.: prazosina, terazosina) o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1,
- pacientes con historia de hipotensión ortostática,
- pacientes con hiperplasia benigna de próstata y congestión concomitante de las vías urinarias superiores, infecciones urinarias crónicas o cálculos en la vejiga,
- pacientes con historia de obstrucción gastrointestinal, obstrucción esofágica o algún grado de disminución del diámetro del lumen del tubo digestivo,
- pacientes con hipotensión.

La doxazosina está contraindicada en monoterapia en pacientes con reflujo vesicoureteral o anuria con o sin insuficiencia renal progresiva.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Inicio del tratamiento

En relación con las propiedades de los alfa bloqueantes de la doxazosina, es posible que los pacientes presenten hipotensión ortostática, la cual queda manifiesta mediante mareos y debilidad o, de forma poco frecuente, mediante la pérdida de conocimiento (síncope), particularmente al comienzo del tratamiento. Por tanto, se considera una praxis médica prudente controlar la tensión arterial durante el inicio del tratamiento para reducir al mínimo la posibilidad de aparición de efectos ortoestáticos. Durante la fase inicial del tratamiento con Doxazosina NEO Viatris, los pacientes deben tomar precauciones para evitar situaciones en las que el mareo o la debilidad puedan dar lugar a lesiones.

Administración concomitante de inhibidores de la PDE-5

La administración simultánea de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) (p. ej. sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo) y doxazosina debe efectuarse con cautela, ya que ambos fármacos tienen efectos vasodilatadores y podrían ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. A fin de reducir al mínimo el riesgo de hipotensión ortostática, debe estabilizarse el tratamiento concomitante con bloqueantes de los receptores alfa adrenérgicos antes de comenzar la medicación con inhibidores de la PDE-5. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la PDE-5 con la dosis mínima posible y respetar un intervalo de 6 horas tras la administración de la doxazosina. No se han realizado estudios formulaciones de doxazosina de liberación prolongada.

Insuficiencia hepática

Al igual que ocurre con cualquier medicamento que se metaboliza totalmente en el hígado, la doxazosina deberá administrarse con precaución en pacientes con indicios de insuficiencia hepática (ver sección 5.2). Ya que no hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de doxazosina en estos pacientes.

Enfermedades cardiacas agudas

Al igual que ocurre con otros antihipertensores vasodilatadores, se considera una praxis médica prudente recomendar precaución a la hora de administrar doxazosina a pacientes con las siguientes cardiopatías agudas:

- edema pulmonar debido a una estenosis aórtica o mitral
- insuficiencia cardiaca de alto gasto cardiaco
- insuficiencia cardiaca del lado derecho debida a una embolia pulmonar o derrame pericárdico
- insuficiencia cardiaca del ventrículo izquierdo con baja presión de llenado.

Pacientes que se vayan a someter a cirugía de cataratas

Se ha observado el ‘Síndrome del iris flácido intraoperatorio’ (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes que reciben o han recibido recientemente tratamiento con tamsulosina. Asimismo, se han recibido informes aislados con otros bloqueantes alfa-1 y no se puede descartar la posibilidad de un efecto de la clase. Ya que el IFIS puede aumentar las complicaciones del procedimiento durante la intervención de cataratas, se debe informar al cirujano oftalmólogo antes de la cirugía sobre el uso actual o en el pasado de bloqueantes alfa-1.

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 sistemática de cáncer de próstata

El cáncer de próstata causa muchos de los síntomas asociados a la HBP y pueden coexistir ambos trastornos. Antes de comenzar el tratamiento con doxazosina para hacer frente a los síntomas de la HBP, debe descartarse primero la posibilidad de que se tenga un cáncer de próstata.

Información para el paciente

Los pacientes deben saber que Doxazosina NEO Viatris se toman enteros. Los pacientes no deben masticar, partir ni triturar los comprimidos.

Los comprimidos de liberación prolongada de Doxazosina NEO Viatris cuentan con un recubrimiento no absorbible e inerte diseñado para controlar la liberación del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado. Tras pasar por el tubo digestivo, se excreta la cubierta del comprimido vacía. Se debe aconsejar a los pacientes que no se preocupen en caso de que a veces observen restos de comprimidos en las heces.

Si la duración del tránsito por el tubo digestivo es anormalmente corta (p. ej., tras una resección quirúrgica), se podría dar lugar a una absorción incompleta. Dada la larga semivida de la doxazosina, no se conoce con exactitud la importancia clínica de este hecho.

Doxazosina NEO Viatris contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1mmol) de sodio por comprimido, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración simultánea de inhibidores de la PDE-5 (p. ej.: sildenafil, tadalafil, vardenafil) y doxazosina puede dar lugar a hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.4). No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina.

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

Algunos estudios *in vitro* indican que la doxazosina es un sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Es preciso actuar con prudencia al administrar simultáneamente doxazosina con un inhibidor del CYP 3A4 potente, como la claritromicina, el indinavir, el itraconazol, el ketoconazol, la nefazodona, el nelfinavir, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina o el voriconazol (ver sección 5.2).

En la práctica clínica, la doxazosina se ha administrado con diuréticos de la tiazida, furosemida, bloqueantes beta, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, hipoglucémicos orales, uricosúricos o anticoagulantes, sin producirse interacciones farmacológicas adversas. Sin embargo, no se dispone de datos de estudios de interacciones entre medicamentos.

La doxazosina potencia la actividad reductora de la tensión arterial de otros bloqueantes alfa y de otros antihipertensores.

En un ensayo abierto, aleatorizado y controlado con placebo efectuado con 22 voluntarios varones sanos, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina en el día 1 de una pauta de 4 días de cimetidina oral (400 mg dos veces al día) produjo un aumento del 10% en el AUC media de la doxazosina, y ningún cambio estadísticamente significativo en la $C_{máx}$ media y en la semivida media de la doxazosina. El aumento del 10% en el AUC media de la doxazosina con cimetidina está dentro de la variación interindividual (27%) del AUC media de la doxazosina con placebo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No procede.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales revelaron una reducción de la fertilidad en las ratas macho tratadas con doxazosina. Este efecto revirtió dos semanas después de suspender el medicamento (ver sección 5.3). No se ha descrito ningún efecto producido por la doxazosina en la fertilidad de seres humanos varones.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de doxazosina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, especialmente al iniciar la terapia.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: 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).

Base de datos de la clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias, infecciones de las vías urinarias

Base de datos de la clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción alérgica al medicamento
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Anorexia, gota, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, depresión, insomnio
	Muy raras	Inquietud, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefalea, somnolencia
	Poco frecuentes	Ictus, hipoestesia, síncope, temblor
	Muy raras	Mareos ortostáticos, 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	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
	Poco frecuentes	Angina de pecho, infarto de miocardio
	Muy raras	Bradycardia, arritmias cardiacas
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
	Muy raras	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Bronquitis, tos, disnea, rinitis
	Poco frecuentes	Epistaxis
	Muy raras	Broncoespasmos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, sequedad de boca, náuseas
	Poco frecuentes	Estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, gastroenteritis
	Raras	Obstrucción gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática
	Muy raras	Colestasis, hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito
	Poco frecuentes	Exantema
	Muy raras	Alopecia, púrpura, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Lumbalgia, mialgia
	Poco frecuentes	Artralgia
	Muy raras	Calambres musculares, debilidad muscular

Base de datos de la clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Cistitis, incontinencia urinaria
	Poco frecuentes	Disuria, hematuria, frecuencia miccional
	Muy raras	Trastorno miccional, nicturia, poliuria, aumento de la diuresis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Impotencia
	Muy raras	Ginecomastia, priapismo
	Frecuencia no conocida	Eyaculación retrógrada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia, dolor de tórax, síntomas gripales, edema periférico
	Poco frecuentes	Dolor, edema facial
	Muy raras	Fatiga, malestar
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de peso

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

Toxicidad

Los datos sobre el efecto de las sobredosis son limitados. Un adulto que tomó 16 mg de doxazosina en ayunas sufrió un síncope. Un paciente de 13 años presentó una intoxicación moderada después de tomar una dosis máxima de 40 mg de doxazosina.

Síntomas:

Cefalea, mareos, inconsciencia, síncope, disnea, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia, náuseas, vómitos, posiblemente hipoglucemia, hipopotasemia.

Tratamiento:

Vaciado ventricular y carbón activado en caso necesario. En casos de hipotensión: bajar la posición de la cabeza, administrar líquidos por vía intravenosa y, si es necesario, vasopresores (por ejemplo, noradrenalina o efedrina). Administrar el tratamiento sintomático necesario. Puesto que la doxazosina tiene una gran capacidad de unión a proteínas, la diálisis no está indicada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensores, antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, código ATC: C02CA04

La administración de doxazosina de liberación prolongada a pacientes con hiperplasia benigna de próstata sintomática da lugar a una mejoría urodinámica y sintomática significativa. Se cree que el efecto en la

hiperplasia benigna de próstata se debe al bloqueo selectivo de adrenorreceptores alfa localizados en el estroma muscular de la próstata, en la cápsula y en el cuello vesical.

La doxazosina ha demostrado ser un bloqueante eficaz de los adrenorreceptores alfa 1 del subtipo 1A que constituyen más del 70% de todos los subtipos de receptores en la próstata. Esto explica la acción de la doxazosina en pacientes con hiperplasia benigna de próstata.

La doxazosina de liberación prolongada demostró eficacia y seguridad constantes en tratamientos prolongados de la hiperplasia benigna de próstata.

La doxazosina de liberación prolongada administrada conforme a la pauta posológica recomendada ejerce un efecto escaso o nulo en la tensión arterial de los pacientes normotensos.

En un ensayo clínico controlado, el tratamiento con doxazosina en pacientes con disfunción eréctil se asoció a una mejoría en la función sexual.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración por vía oral de dosis terapéuticas, doxazosina en comprimidos de liberación prolongada se absorbe bien; las concentraciones máximas en sangre se alcanzan gradualmente entre las 8 y las 9 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas son aproximadamente un tercio de las obtenidas con la misma dosis de los comprimidos de doxazosina de liberación inmediata. Sin embargo, las concentraciones mínimas a las 24 horas son similares.

Las propiedades farmacocinéticas de doxazosina en comprimidos de liberación prolongada producen una concentración plasmática más uniforme. La relación concentración máxima/mínima de los comprimidos de liberación prolongada de doxazosina es menos de la mitad de la obtenida con los comprimidos de doxazosina de liberación inmediata.

En estado estacionario, la biodisponibilidad relativa de doxazosina en comprimidos de liberación prolongada en comparación con la formulación de liberación inmediata fue del 54% a la dosis de 4 mg y del 59% a la dosis de 8 mg.

Los estudios farmacocinéticos con comprimidos de liberación prolongada de doxazosina en las personas de edad avanzada no han mostrado ninguna alteración significativa en comparación con los pacientes más jóvenes.

Biotransformación/eliminación

La eliminación plasmática es bifásica; la semivida de eliminación terminal es de 22 horas y, por lo tanto, proporciona la base para una posología de una vez al día. Doxazosina se metaboliza extensamente y menos del 5% del medicamento se excreta como medicamento sin alterar.

Los estudios farmacocinéticos con los comprimidos de doxazosina de liberación inmediata en pacientes con insuficiencia renal no mostraron ninguna alteración significativa en comparación con los pacientes con la función renal normal.

Los datos sobre el uso de doxazosina en pacientes con insuficiencia hepática y sobre los efectos de los medicamentos con un efecto conocido en el metabolismo hepático (p. ej.: cimetidina) son limitados. En un

estudio clínico de 12 pacientes con insuficiencia hepática moderada, la administración de una dosis única de doxazosina produjo un aumento del AUC del 43% y una disminución del aclaramiento oral aparente del 40%. Al igual que ocurre con cualquier medicamento metabolizado por el hígado, doxazosina se utilizará con precaución en pacientes con la función hepática deteriorada (ver sección 4.4).

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

Doxazosina se metaboliza principalmente por O-desmetilación e hidroxilación. Doxazosina se metaboliza en gran parte en el hígado. Algunos estudios *in vitro* indican que la principal vía metabólica de eliminación es el CYP 3A4; sin embargo, las vías metabólicas CYP 2D6 y CYP 2C9 también se encargan de su eliminación, pero en menor medida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

La administración crónica en la dieta (durante 24 meses) de doxazosina a dosis que alcanzaron las dosis máximas toleradas no ocasionó ningún aumento en la incidencia de tumores en las ratas. La dosis más alta evaluada en este estudio se asoció a un valor del AUC (una determinación de la exposición sistémica) de unas 8 veces el AUC en seres humanos. El medicamento tampoco mostró actividad carcinógena en ratones.

Mutagenicidad

Los estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* no revelaron potencial genotóxico.

Toxicidad para la reproducción

Los estudios realizados en ratas revelaron una disminución de la fertilidad en machos tratados con doxazosina a dosis orales de 20 mg/kg/día (pero no con dosis de 5 o 10 mg/kg/día) con un AUC aproximadamente 4 veces por encima del AUC en seres humanos con dosis de 12 mg/día. Este efecto revirtió dos semanas después de suspender el medicamento.

No se ha descrito ningún efecto producido por la doxazosina en la fertilidad de seres humanos varones. La doxazosina no mostró potencial teratógeno en ratas ni en conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Óxido de polietileno
Celulosa microcristalina
Povidona
Butilhidroxitolueno
 α -tocoferol
Sílice coloidal hidratada
Estearil fumarato sódico

Recubrimiento con película:

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo
Sílice coloidal anhidra
Macrogol
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

14, 15, 28, 30, 50 x 1, 60, 90, 100 comprimidos en blísteres de aluminio de PVC/PVDC.
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

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75010

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

Fecha de la primera autorización: 13/marzo/2013

Fecha de la última renovación: 30/diciembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2020