

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina Neo Vir 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, que corresponden a 4 mg de doxazosina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Comprimidos blancos, redondos, biconvexos, con “DL” grabado en una cara.

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

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

Hipertensión esencial:

Adultos: normalmente 4 mg de doxazosina una vez al día. El efecto óptimo se obtiene a las cuatro semanas. Si es necesario, la dosis se podría aumentar hasta 8 mg de doxazosina una vez al día.

Doxazosina Neo Vir se puede usar como un agente único o en combinación con otro medicamento; p. ej.: un diurético tiazídico, un agente bloqueante de receptores beta-adrenérgicos, un antagonista del calcio o un inhibidor de la ECA.

Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática:

Adultos: normalmente 4 mg de doxazosina una vez al día. Si es necesario, la dosis se podría aumentar hasta 8 mg de doxazosina una vez al día.

Doxazosina Neo Vir se puede usar en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) hipertensos o normotensos, ya que los cambios en la tensión arterial en los pacientes normotensos son clínicamente no significativos. En pacientes hipertensos, las dos afecciones se tratan concomitantemente.

Pacientes de edad avanzada: la misma dosis que para adultos.

Insuficiencia renal:

Dado que no hay cambios en la farmacocinética en los pacientes con la función renal alterada y que no hay indicios de que la doxazosina agrave la insuficiencia renal existente, se puede usar la dosis habitual en estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática:

La doxazosina se debe administrar con especial precaución a pacientes con evidencias de función hepática alterada. Se carece de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de la doxazosina. (ver sección 4.4)

Población pediátrica:

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

Forma de administración

Doxazosina Neo Vir puede tomarse con o sin comida. Los comprimidos deben ser tragados enteros junto a una cantidad suficiente de líquido. Los comprimidos de liberación prolongada no deben ser masticados ni divididos ni rotos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la doxazosina, otras quinazolininas (p. ej.: prazosina, erazosina) o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Antecedentes de hipotensión ortostática

Hiperplasia benigna de próstata y congestión concomitante de las vías urinarias superiores, infecciones crónicas de las vías urinarias o piedras en la vesícula

Antecedentes de obstrucción gastrointestinal o de cualquier grado de disminución del diámetro de la luz del tracto gastrointestinal.

Hipotensión (solo para la indicación de hiperplasia benigna de próstata).

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Información que debe darse al paciente

Los pacientes deben ser informados de que los comprimidos de doxazosina deben tragarse enteros. Los pacientes no deben masticar, dividir o machacar los comprimidos.

Anormalmente tiempos cortos de tránsito gastrointestinal (por ejemplo la resección quirúrgica) podría resultar en absorción incompleta. En vista de la larga vida media de doxazosina el significado clínico de esto es poco claro.

Inicio de la terapia

En relación con las propiedades alfa-bloqueantes de doxazosina, los pacientes pueden experimentar hipotensión postural evidenciado por mareos y debilidad, o rara vez pérdida de conciencia (síncope), especialmente al comienzo de la terapia. Por lo tanto, como práctica médica habitual deberá controlarse la presión sanguínea al inicio de la terapia para minimizar los potenciales efectos posturales. 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.

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

Uso en pacientes con cardiopatías agudas

Como con cualquier otro agente antihipertensivo vasodilatador doxazosina se debe administrar con precaución a pacientes con las siguientes cardiopatías agudas:

- edema pulmonar debido a estenosis aórtica o mitral
- insuficiencia cardíaca con gasto elevado
- insuficiencia cardíaca derecha debida a embolia pulmonar o derrame pericárdico
- insuficiencia cardíaca ventricular izquierda con presión baja de llenado.

Insuficiencia hepática

Como cualquier otro producto metabolizado en el hígado, la doxazosina debe administrarse con precaución en pacientes con signos de insuficiencia hepática. Como se carece de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso en estos pacientes.

Uso con inhibidores de la PDE-5

La administración concomitante de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (por ej. sildenafil, tadalafil, vardenafil) y doxazosina puede producir una hipotensión sintomática en algunos pacientes. Con el fin de minimizar el riesgo de desarrollar hipotensión postural el paciente debe estar estable con la terapia alfa bloqueante antes de iniciar el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa-5.

Además, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 con la menor dosis posible y respetar un intervalo de 6 horas desde la toma de doxazosina. No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina.

Uso en pacientes con 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.

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.

Excipientes:

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de liberación prolongada, es decir, esencialmente "libre de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de doxazosina con un inhibidor de PDE-5 pueden producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.4). No se han realizado estudios en formulaciones de doxazosina de liberación prolongada.

La mayor parte de doxazosina (98 %) se une a proteínas plasmáticas. Los datos *in vitro* en plasma humano indican que la doxazosina no tiene efectos en la unión a 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).

La doxazosina convencional se ha administrado sin interacciones adversas junto con diuréticos tiazídicos, furosemida, beta-bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, agentes hipoglucémicos orales, agentes uricosúricos o anticoagulantes. Sin embargo no hay datos de estudios formales sobre interacciones medicamentosas.

La doxazosina potencia el efecto hipotensor de otros afa-bloqueantes y otros antihipertensivos.

En un estudio abierto, aleatorio, controlado con placebo en 22 voluntarios sanos, la administración de una única dosis de 1 mg de doxazosina al día en un régimen de 1 a cuatro días de cimetidina oral (400 mg dos veces al día) produjo un aumento del 10% en la AUC de doxazosina, y no hubo cambios estadísticamente significativos en la C_{max} y vida media de doxazosina. El 10% de aumento en la AUC media para doxazosina con cimetidina está dentro de la variación interindividual (27%) de la AUC media para doxazosina con placebo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En la hipertensión:

Como 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 en experimentos no se han visto efectos teratogénicos en animales, se ha observado a altas dosis una reducción en la supervivencia fetal en animales (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 debe utilizarse cuando en opinión del médico el beneficio potencial supere los posibles riesgos.

En la hiperplasia benigna de próstata:

Esta sección no es aplicable.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Doxazosina tiene un efecto bajo o moderado en la capacidad de conducir y usar máquinas, especialmente al inicio de la terapia. Algunos pacientes podrían experimentar deterioro de la capacidad para reaccionar.

4.8. Reacciones adversas

Estimación de 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 ($< 1/10.000$),
 no conocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles)

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas

| MedDRA Clasificación por órgano y sistema | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|-------------------|--|
| Infecciones | Frecuentes | Infecciones del tracto respiratorio, infecciones del tracto urinario |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy raras | Leucopenia, trombocitopenia |
| Trastornos del sistema inmune | Poco frecuentes | Reacción alérgica medicamentosa |
| 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 | Mareo, dolor de cabeza, somnolencia |
| | Poco frecuentes | Accidente cerebrovascular, hipestesia, síncope, temblor |
| | Muy raras | Mareo postural, parestesia |
| Trastornos oculares | Muy raras | Visión borrosa |
| | No conocidas | Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (ver sección 4.4) |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Vértigo |
| | Poco frecuentes | Acúfenos |
| Trastornos cardíacos | Frecuentes | Palpitaciones, taquicardia |
| | Poco frecuentes | Angina de pecho, infarto de miocardio |
| | Muy raras | Bradicardia, arritmias cardíacas |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hipotensión, hipotensión postural |
| | Muy raras | Rubor |
| 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 hepáticas alteradas |
| | 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 muscoesqueléticos 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, deseo frecuente de orinar |
| | Muy raras | Trastornos de la micción, nocturna, poliuria, aumento de la micción |
| Trastornos del sistema reproductivo y de la mama | Poco frecuentes | Impotencia |
| | Muy raras | Ginecomastia, priapismo |
| | No conocidas | Eyacuación retrógrada |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Astenia, dolor torácico, 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 las 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: 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 de receptores alfa-adrenérgicos, código ATC: C02CA04

Hipertensión:

La administración de doxazosina en pacientes hipertensos provoca una reducción clínicamente significativa de la tensión arterial como resultado de una reducción de la resistencia vascular sistémica. Se piensa que este efecto es consecuencia del bloqueo selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-1 localizados en el sistema vascular. Con la administración una vez al día, se presentan reducciones clínicamente significativas de la tensión arterial a lo largo del día y a las 24 horas después de la dosis.

La mayoría de los pacientes están controlados con la dosis inicial de 4 mg de doxazosina. En pacientes hipertensos, la reducción de la tensión arterial durante el tratamiento con doxazosina fue parecida tanto en la posición sentada como de pie.

Los pacientes tratados con comprimidos de doxazosina de liberación inmediata para la hipertensión pueden cambiar a doxazosina en comprimidos de liberación prolongada; la dosis se ajustará al alza como sea necesario mientras se mantengan el efecto y la tolerabilidad.

No se ha observado habituación durante el tratamiento a largo plazo con doxazosina. En raras ocasiones, se ha observado un aumento de la actividad de la renina en plasma y taquicardia durante el tratamiento a largo plazo.

La doxazosina tiene un efecto beneficioso en los lípidos sanguíneos, con un aumento significativo de la proporción de colesterol HDL/total (aprox. 4-13% de los valores basales) y una reducción significativa de los glicéridos y el colesterol totales. Todavía se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Se ha demostrado que el tratamiento con doxazosina produce regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria, así como mayor capacidad del activador de tejido plasminógeno. Todavía se duda de la relevancia clínica de estos hallazgos. Además, la doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con deterioro de la sensibilidad a la insulina, pero también es dudosa la relevancia clínica concerniente a este hallazgo.

Se ha demostrado que la doxazosina está libre de efectos metabólicos adversos y es adecuada para el tratamiento de pacientes con asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda o gota coexistentes.

Un estudio in vitro ha demostrado las propiedades antioxidantes de los metabolitos de doxazosina 6'- y 7'-hidroxi a concentraciones 5 micromoles.

Hiperplasia prostática:

La administración de doxazosina en pacientes con hiperplasia prostática da lugar a una mejoría significativa de la urodinámica y los síntomas como resultado de un bloqueo selectivo de los receptores adrenérgicos alfa localizados en el estroma muscular prostático, la cápsula y el cuello de la vejiga.

La mayoría de los pacientes con hiperplasia prostática están controlados con la dosis inicial.

Se ha demostrado que la doxazosina es un bloqueador eficaz del subtipo 1A de los receptores adrenérgicos alfa, lo que podría representar más del 70% de los subtipos adrenérgicos en la próstata.

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

En todo el intervalo de dosificación recomendado, doxazosina sólo tiene un efecto menor o nulo en la tensión arterial en los pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) normotensos

En un ensayo clínico HPB 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 oral de dosis terapéuticas, doxazosina se absorbe bien, con unos niveles máximos en sangre alcanzados gradualmente a las 8 a 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 de doxazosina. Sin embargo, los niveles mínimos a las 24 horas son similares.

Las propiedades farmacocinéticas de doxazosina producen una variación pequeña en los niveles plasmáticos. El cociente pico/valle de doxazosina en comprimidos de liberación prolongada es menos de la mitad que el correspondiente a comprimidos de liberación inmediata de doxazosina.

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

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

Distribución

Aprox. un 98% de la doxazosina está unido a proteínas en plasma.

Metabolismo o Biotransformación

La doxazosina es ampliamente metabolizada con <5% excretado como producto inalterado. La doxazosina se metaboliza fundamentalmente mediante 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.

Eliminación

La eliminación plasmática es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de 22 horas, siendo esto la base para la administración de una dosis diaria.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos en ancianos con doxazosina no han mostrado diferencias significativas en comparación con los pacientes jóvenes.

Insuficiencia renal:

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina en pacientes con insuficiencia renal tampoco han mostrado diferencias significativas en comparación con los pacientes con una función renal normal.

Insuficiencia hepática:

Sólo existen datos limitados relativos a pacientes con insuficiencia hepática y sobre los efectos de medicamentos que se sabe que influyen en el metabolismo hepático (p. ej.: cimetidina). En un estudio clínico en 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada, la administración de una dosis única de doxazosina produjo un incremento del AUC del 43% y una disminución del aclaramiento oral de aproximadamente el 40%. El tratamiento con doxazosina en pacientes que sufren insuficiencia hepática se debe llevar a cabo con precaución (ver sección 4.4.).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad a la reproducción (ver sección 4.6). Los estudios en conejas y ratas preñadas con dosis diarias resultantes de concentraciones plasmáticas 4 y 10 veces superiores a la exposición en humanos ($C_{máx}$ y AUC), respectivamente, no mostraron daños en los fetos. Una pauta posológica de 82 mg/kg/día (8 veces la exposición en humanos) se asoció con una reducción de la supervivencia del feto.

Los estudios en ratas lactantes a las que se administró una dosis oral única de doxazosina radioactiva produjeron una acumulación en la leche materna con una concentración máxima unas 20 veces superior a la concentración plasmática en la madre. Se observó que la radiactividad cruzaba la placenta después de la administración oral de doxazosina marcada en ratas preñadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Macrogol 200

Macrogol 900

Celulosa microcristalina

Povidona K 29-32

Butilhidroxitolueno (E321)

All-rac- α -tocoferol

Sílice coloidal anhidra

Fumarato sódico de estearilo

Recubrimiento del comprimido:

Ácido metacrílico - copolímero de etilacrilato (1:1) dispersión al 30%

Sílice coloidal hidratada

Macrogol 1300-1600

Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVDC/aluminio que contienen 14, 20, 28, 30, 50, 98 ó 100 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ningun requerimiento especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INDUSTRIA QUIMICA Y FARMACEUTICA VIR,S.A.

C/Laguna, 66-68-70. Polígono Industrial Urtinsa II

28923– Alcorcón (Madrid)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023