

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxazosina Neo Sandoz 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 8 mg de doxazosina (como mesilato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimido blanco a casi blanco, redondo y biconvexo, con la inscripción “DH” 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

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

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

Hipertensión esencial

Adultos

La mayoría de los pacientes responden a una dosis habitual de 4 mg de doxazosina una vez al día. Si es necesario, se puede incrementar la dosis a 8 mg una vez al día de acuerdo a la respuesta del paciente. El efecto óptimo puede tardar en alcanzarse hasta cuatro semanas.

Doxazosina se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros medicamentos, p.ej., medicamentos diuréticos tiazídicos, bloqueantes de los adrenerreceptores beta, antagonistas del calcio o inhibidores de la ECA.

Tratamiento sintomático de la hiperplasia benigna de próstata

Adultos

La mayoría de los pacientes responden a una dosis habitual de 4 mg de doxazosina una vez al día. Si es necesario, se puede incrementar la dosis a 8 mg una vez al día de acuerdo a la respuesta del paciente.

Doxazosina se puede utilizar tanto en pacientes hipertensos como normotensos con hiperplasia benigna de próstata. La bajada de la presión arterial en los pacientes normotensos es, por lo general, insignificante. Se debe monitorizar estrechamente al paciente durante la fase inicial del tratamiento debido al riesgo de efectos adversos ortostáticos.

Edad avanzada

Se recomienda la dosis habitual del adulto.

Insuficiencia renal

Dado que la farmacocinética de doxazosina no se modifica en pacientes con insuficiencia renal, y no hay signos de que doxazosina agrave la insuficiencia renal existente, se puede utilizar la dosis normal en estos pacientes. En casos raros no se puede excluir un aumento de la sensibilidad; puede ser apropiado en estos pacientes un enfoque más cauteloso al inicio del tratamiento.

Insuficiencia hepática

Doxazosina se debe administrar con especial precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia hepática. Como no hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso de doxazosina en estos pacientes (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

- Hipersensibilidad al principio activo o a otras quinazolininas (p.ej., prazosina, terazosina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de hipotensión ortostática.
- Hiperplasia benigna de próstata concomitante a obstrucción del flujo en las vías urinarias superiores, infección urinaria crónica o cálculos en la vejiga.
- Antecedentes de obstrucción gastrointestinal, obstrucción esofágica o algún grado de disminución del diámetro del lumen del tubo digestivo.
- Hipotensión (en la indicación de hiperplasia benigna de próstata solo).

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Información que se debe facilitar al paciente

Se debe informar a los pacientes que los comprimidos de doxazosina se deben tragar enteros. Los pacientes no deben masticar, partir ni triturar los comprimidos.

En Doxazosina Neo Sandoz 8 mg, el principio activo está contenido en un recubrimiento no absorbible e inerte, diseñado para controlar la liberación del medicamento durante un periodo prolongado. Tras el tránsito por el tubo digestivo, se elimina el recubrimiento vacío del comprimido. Se debe informar a los pacientes que no se preocupen si, de vez en cuando, observan en las heces algo parecido a un comprimido.

Un tiempo anormalmente corto de tránsito a través del tubo digestivo (p.ej., después de una resección quirúrgica) puede dar lugar a una absorción incompleta. Dada la larga semivida de doxazosina, se desconoce la importancia clínica de este hecho.

Inicio del tratamiento

En relación con las propiedades alfa bloqueantes de doxazosina, los pacientes pueden presentar hipotensión ortostática evidenciada por mareos y debilidad o, raramente, por la pérdida de conocimiento (síncope), particularmente al comienzo del tratamiento. Por lo tanto, es prudente monitorizar la presión sanguínea al iniciar el tratamiento para minimizar el posible riesgo de efectos ortostáticos. Se debe advertir al paciente que evite las situaciones en las que se puede producir una lesión en caso de mareos o debilidad al comienzo del tratamiento con doxazosina.

Uso en pacientes con enfermedades cardíacas agudas

Al igual que ocurre con otros antihipertensivos con efecto vasodilatador se recomienda tener precaución en la praxis médica cuando se administra doxazosina a pacientes con las siguientes enfermedades cardíacas agudas:

- edema pulmonar debido a una estenosis aórtica o mitral,
- insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado.
- insuficiencia cardíaca del lado derecho debida a una embolia pulmonar o derrame pericárdico,
- insuficiencia cardíaca del ventrículo izquierdo con baja presión de llenado.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Al igual que ocurre con cualquier principio activo que se metaboliza totalmente en el hígado, doxazosina se debe administrar con especial precaución en pacientes con indicios de insuficiencia hepática. Como no hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Uso con inhibidores de la PDE-5

El uso concomitante de doxazosina con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (inhibidores de la PDE-5) (p.ej., sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo) puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática, el tratamiento del paciente con bloqueantes alfa adrenérgicos debe ser estable antes de comenzar el tratamiento con inhibidores de la PDE-5. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la PDE-5 con la menor dosis posible y respetar un intervalo de 6 horas después de tomar doxazosina. No se han realizado estudios con formulaciones de liberación prolongada de doxazosina.

Uso en pacientes que se vayan a someter a cirugía de cataratas

Se ha observado el “Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio” (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento o previamente en tratamiento con tamsulosina. Se han recibido notificaciones aisladas con otros bloqueantes alfa-1-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.

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 HBP 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.

Doxazosina Neo Sandoz contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de liberación prolongada; 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 (p.ej., sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo) puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.4).

Doxazosina se une en su mayoría (98%) a proteínas plasmáticas. Los datos *in vitro* de plasma humano indican que doxazosina no afecta a la unión a proteínas de 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).

Durante el uso clínico, se han administrado comprimidos de liberación inmediata de doxazosina con diuréticos tiazídicos, furosemida, beta-bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, hipoglucémicos orales, uricosúricos y anticoagulantes, sin producirse interacciones farmacológicas adversas. Sin embargo, no se dispone de datos de estudios formales de interacción medicamento-medicamento.

Doxazosina potencia la actividad reductora de la tensión arterial de otros agentes alfa-bloqueantes y de otros antihipertensivos.

En un ensayo abierto, aleatorizado y controlado con placebo, llevado a cabo 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 doxazosina, y ningún cambio estadísticamente significativo en la $C_{máx}$ media y en la semivida media de doxazosina. El aumento del 10% en el AUC media de doxazosina con cimetidina está dentro de la variación interindividual (27%) del AUC media de doxazosina con placebo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Para la indicación de hipertensión

Embarazo

Dado que no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes, no se ha podido establecer la seguridad del empleo de doxazosina durante el embarazo. Por lo tanto, durante el embarazo, solo se debe utilizar doxazosina si el beneficio potencial supera al riesgo. Aunque no se han observado efectos teratogénicos en pruebas realizadas en animales, se ha observado una disminución en la supervivencia fetal en animales con 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 hiperplasia benigna de próstata

Esta sección no procede.

Fertilidad

.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para conducir o utilizar máquinas puede verse disminuida, sobre todo al iniciar el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

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

Otros efectos adversos observados se han observado y notificado 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 ($< 1/10.000$); No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias, infección de las vías urinarias
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica al medicamento
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Poco frecuentes	Anorexia, gota, aumento del apetito
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes	Ansiedad, depresión, insomnio
	Muy raras	Inquietud, nerviosismo
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Mareos, cefalea, somnolencia
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, hipoestesia, síncope, temblor
	Muy raras	Mareos ortostáticos, parestesia
<i>Trastornos oculares</i>	Muy raras	Visión borrosa
	Frecuencia no conocida	Síndrome del iris flácido intraoperatorio (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Acúfenos
<i>Trastornos cardiacos</i>	Frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
	Poco frecuentes	Angina de pecho, infarto de miocardio

	Muy raras	Bradicardia, arritmia cardiaca
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
	Muy raras	Sofocos
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Bronquitis, tos, disnea, rinitis
	Poco frecuentes	Epistaxis
	Muy raras	Broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, sequedad de boca, náuseas
	Poco frecuentes	Estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, gastroenteritis
	Raras	Obstrucción gastrointestinal
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Poco frecuentes	Resultados alterados en las pruebas de la función hepática
	Muy raras	Colestasis, hepatitis, ictericia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Prurito
	Poco frecuentes	Exantema
	Muy raras	Alopecia, púrpura, urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Lumbalgia, mialgia
	Poco frecuentes	Artralgia
	Muy raras	Calambres musculares, debilidad muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuentes	Cistitis, incontinencia urinaria
	Poco frecuentes	Disuria, hematuria, frecuencia miccional
	Muy raras	Trastorno miccional, nicturia, poliuria, aumento de la diuresis
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Poco frecuentes	Impotencia
	Muy raras	Ginecomastia, priapismo
	Frecuencia no conocida	Eyaculación retrógrada

<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Astenia, dolor torácico, síntomas seudogripales, edema periférico
	Poco frecuentes	Dolor, edema facial
	Muy raras	Fatiga, malestar
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco frecuentes	Aumento de peso

La incidencia de reacciones adversas tras el tratamiento con doxazosina de liberación modificada en ensayos clínicos en pacientes con HBP fue muy similar a placebo y menor que doxazosina de liberación inmediata. 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

Si la sobredosis produce hipotensión, se debe colocar al paciente inmediatamente en posición supina, con la cabeza más baja en relación al cuerpo. En casos individuales, y si se considera adecuado, se emplearán otras medidas complementarias.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiadrenérgicos de acción periférica y medicamentos utilizados en la hiperplasia benigna de próstata; antagonistas de los adrenorreceptores alfa, código ATC: C02CA04 y G04CA05.

El principio activo de Doxazosina Neo Sandoz es doxazosina, que es un derivado de la quinazolina. Doxazosina ejerce un efecto vasodilatador mediante el bloqueo selectivo y competitivo de los receptores alfa 1 postsinápticos.

Hipertensión:

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

A diferencia de los bloqueantes de adrenorreceptores alfa no selectivos, no se ha observado tolerancia en el tratamiento a largo plazo con doxazosina comprimidos de liberación prolongada. Las elevaciones de la

actividad de la renina plasmática y la taquicardia se observaron con poca frecuencia en el tratamiento sostenido.

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

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

Hiperplasia benigna de próstata:

La administración de doxazosina a pacientes con HBP sintomática da como resultado una mejora significativa de los parámetros y síntomas urodinámicos. Se cree que el efecto en la HPB es el resultado de un bloqueo selectivo de los alfa-adrenoreceptores ubicados en el tejido muscular liso del cuello de la vejiga, la cápsula prostática y la uretra.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción/distribución

Tras la administración por vía oral de dosis terapéuticas, doxazosina comprimidos de liberación prolongada se absorbe bien con picos de concentración máximos en sangre que se alcanzan gradualmente al cabo de 8 a 9 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas son aproximadamente un tercio de las concentraciones obtenidas tras la administración de la misma dosis de un comprimido de doxazosina de liberación inmediata. Sin embargo, las concentraciones mínimas a las 24 horas son comparables en ambas formulaciones. Las características farmacocinéticas de doxazosina de liberación modificada conllevan a un perfil plasmático más uniforme que con doxazosina de liberación inmediata. El índice pico/valle de doxazosina de liberación modificada es menos de la mitad que el de doxazosina de liberación inmediata. En el estado de equilibrio, la biodisponibilidad relativa de doxazosina de liberación modificada comparada con doxazosina de liberación inmediata, fue del 56%.

Distribución

Aproximadamente el 98% de doxazosina se une a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de doxazosina es aproximadamente 2,3 L/kg.

Biotransformación y eliminación

Doxazosina se metaboliza de forma extensa y se excreta a través de las heces. Menos de un <5% de la sustancia activa se excreta como medicamento sin alterar. El aclaramiento plasmático total de doxazosina es de aproximadamente 2,8 ml/min/kg. La eliminación plasmática es bifásica con una vida media terminal de 16-30 horas, lo que proporciona la base para la dosificación una vez al día.

Doxazosina se metaboliza principalmente por O-desmetilación e hidroxilación. 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.

Otras poblaciones especiales

Edad avanzada:

Los estudios farmacocinéticos con comprimidos de liberación prolongada de doxazosina en pacientes de edad avanzada no han mostrado ningún cambio significativo en comparación con los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal:

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.

Insuficiencia hepática:

En comparación con voluntarios sanos, se observó que los pacientes insuficiencia hepática de leve a moderada tienen una disminución estadísticamente significativa en el aclaramiento corporal total (alrededor del 40%) tras la administración de 2 mg de doxazosina. Esto resulta en un aumento del AUC (alrededor del 45 %) y el MRT (alrededor del 50%). La vida media de eliminación terminal fue similar en ambos grupos y fue de alrededor de 23 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción.

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

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)

Butilhidroxitolueno (E321)

Todo-rac- α -tocoferol

Sílice coloidal anhidra

Fumarato de estearilo y sodio.

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 (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

Los comprimidos se envasan en blíster de PVC/PVdC/Alu dentro de una caja de cartón.

Tamaños de envase:

7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 comprimidos de liberación prolongada.
Envases calendarizados: 7, 14, 28, 56 y 98 comprimidos de liberación prolongada.
Envase de dosis única: 50 x 1 comprimido de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Doxazosina Neo Sandoz 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 74.977

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

Fecha de la primera autorización: 10/05/2012
Fecha de la última renovación: 30/08/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2022

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/>.