



1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

CARDURA® XL 4 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Doxazosina.

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene mesilato de doxazosina equivalente a 4 mg de doxazosina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas de liberación prolongada.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

La doxazosina XL está indicada para el tratamiento de la hipertensión y puede usarse como el agente inicial para controlar la presión sanguínea en la mayoría de los pacientes. En pacientes que no están controlados adecuadamente con un solo agente antihipertensivo, la doxazosina puede usarse en combinación con otro agente tal como un diurético tiazida, un beta-bloqueador, un antagonista de calcio o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Hiperplasia Prostática Benigna

Doxazosina XL está indicada para el tratamiento de síntomas clínicos en la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y para el flujo urinario reducido asociado con la HPB. La doxazosina XL puede usarse en pacientes con HPB que son hipertensos o normotensos. Aunque los cambios en la presión sanguínea de los pacientes normotensos con HPB son clínicamente insignificantes, los pacientes con hipertensión e HPB han sido tratados efectivamente para ambas condiciones con la monoterapia de doxazosina XL.

4.2 Posología y método de administración

Doxazosina XL puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas XL deben ingerirse enteras con suficiente cantidad de líquido. Los pacientes no deben masticar, dividir ni aplastar las tabletas (vea sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso: Información para pacientes**).

Una cantidad significativa de pacientes se controlarán con 4 mg una vez al día. El efecto óptimo de la doxazosina puede llevarse hasta 4 semanas. Si es necesario, la dosis puede aumentarse después de este período a 8 mg una vez al día de acuerdo con la respuesta del paciente.

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

Uso en pacientes geriátricos

Se recomienda la dosis normal para adultos.

Uso en pacientes con deterioro renal

Como los efectos farmacocinéticos de la doxazosina no cambian en pacientes con insuficiencia renal y no hay evidencia de que la doxazosina empeore la disfunción renal existente, pueden usarse las dosis normales en estos pacientes.

Uso en pacientes con deterioro hepático

Vea Sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso.**

Uso en niños

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

Vía de administración

Oral.

4.3 Contraindicaciones

La doxazosina XL está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad conocida a quinazolininas, doxazosina o a cualquier otro ingrediente inerte.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso.

Hipotensión postural / Síncope

Como con todos los alfa-bloqueadores, un porcentaje muy pequeño de pacientes han experimentado hipotensión postural manifestada por mareo y debilidad, o rara vez pérdida de la conciencia (síncope), sobre todo al inicio de la terapia. Cuando se instituya la terapia con un alfa-bloqueador efectivo, el paciente debe ser asesorado acerca de cómo evitar los síntomas resultantes de la hipotensión postural y qué medidas tomar si se desarrolla. El paciente debe ser advertido de evitar situaciones en donde podrían resultar lesiones si ocurre mareo o debilidad durante el inicio de la terapia con doxazosina.

Uso con fosfodiesterasa de tipo-5 Inhibidores

La administración concomitante de doxazosina con un inhibidor *fosfodiesterasa de tipo-5* (PDE-5) debe usarse con precaución ya que podría conducir a hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se han conducido estudios con doxazosina XL.

Función hepática deteriorada

Como con cualquier fármaco metabolizado totalmente por el hígado, la doxazosina debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de función hepática deteriorada (vea sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Trastornos gastrointestinales

Los tiempos de retención gastrointestinal (GI) notablemente reducidos de doxazosina XL puede influenciar el perfil farmacocinético y por lo tanto la eficacia clínica del fármaco. Como con cualquier otro material no-deformable, se debe tener precaución cuando se administra doxazosina XL en pacientes con estrechamiento GI severo pre-existente (patológico o iatrógeno).

Ha habido reportes raros de síntomas obstructivos en pacientes con restricciones conocidas asociadas con la ingestión de otro fármaco en esta formulación de liberación sostenida no deformable.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio

Síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS, es una variante del síndrome de pupila pequeña) se ha observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con bloqueadores alfa 1. Como IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la operación, el uso actual o pasado de alfa-bloqueadores deben ser conocidos por el cirujano oftalmológico antes de la cirugía.

El priapismo

Las erecciones prolongadas y priapismo se han reportado con alfa-1 bloqueantes incluyendo doxazosina en la experiencia post-comercialización. En caso de una erección que persiste más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podrían dar lugar a daños en los tejidos del pene y la pérdida permanente de la potencia.

Información para pacientes

Los pacientes deben ser informados de que doxazosina XL debe ingerirse entera. Los pacientes no deben masticar, dividir o aplastar las tabletas. Los pacientes no deben preocuparse si notan ocasionalmente en sus heces algo que parezca una tableta. En doxazosina XL el medicamento está contenido dentro de un envase no-absorbible que se ha diseñado especialmente para liberar lentamente el fármaco para que el cuerpo lo pueda absorber. Cuando se termina este proceso, la tableta vacía se elimina del cuerpo.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Uso con Inhibidores PDE-5

Vea sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso – *Uso con inhibidores fosfodiesterasa de tipo-5.*

Inhibidores de CYP 3A4

Los estudios *in vitro* sugieren que la doxazosina es un sustrato del CYP 3A4. Se debe tener precaución cuando la doxazosina es administrada concomitantemente con un inhibidor fuerte de CYP 3A4, tal como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol (vea sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Otros

La mayor parte (98%) de la doxazosina en plasma se encuentra unida a las proteínas. Los datos *in vitro* en el plasma humano indican que la doxazosina no tiene efecto en la unión a proteínas de la digoxina, warfarina, fenitoína o indometacina. La doxazosina se ha administrado sin ninguna interacción medicamentosa adversa en la experiencia clínica con diuréticos tiazida, furosemida, beta-bloqueadores, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, fármacos hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos o anticoagulantes.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Aunque no se observaron efectos teratogénicos en las pruebas en animales con doxazosina, se observó una supervivencia fetal reducida en animales a dosis demasiado altas. Estas dosis fueron aproximadamente 300 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

La presentación de un caso único demostró transferencia de doxazosina en la leche materna humana y los estudios en animales han demostrado que la doxazosina se acumula en la leche materna (ver sección 5.3 Datos de seguridad pre-clínica).

Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en lactancia, la seguridad de la doxazosina XL durante el embarazo y la lactancia no se ha establecido. Por consiguiente, durante el

embarazo y la lactancia, la doxazosina XL debe usarse sólo cuando a juicio del médico; el beneficio potencial sobrepasa al riesgo potencial.

4.7 Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas.

La capacidad de comprometerse en actividades tales como operar maquinaria u operar vehículos motorizados puede deteriorarse, sobre todo cuando se inicia la terapia con doxazosina XL.

4.8 Efectos indeseables

La siguiente lista menciona los eventos adversos comunes (>1%) reportados en los estudios clínicos controlados con placebo antes de la comercialización con doxazosina XL. Es importante enfatizar que los eventos reportados durante la terapia no necesariamente son provocados por la terapia.

Hipertensión

Trastorno cardíaco: Palpitación, taquicardia.

Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo.

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, boca seca, náusea.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración: Astenia, dolor en el pecho, edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Dolor en la espalda, mialgia.

Trastornos vasculares: Hipotensión postural.

Trastornos del sistema nervioso: Mareo, dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Bronquitis, tos.

Trastornos cutáneos y subcutáneos: Prurito.

Trastornos renales y urinarios: Cistitis, incontinencia urinaria.

Hiperplasia Prostática Benigna

Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración: Astenia, edema periférico.

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, dispepsia, náusea.

Infección e infestaciones: Síntomas parecidos a los de la influenza, infección del tracto respiratorio, infección de las vías urinarias.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Dolor en la espalda, mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: Mareo, dolor de cabeza, somnolencia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Bronquitis, disnea, rinitis.

Trastornos vasculares: Hipotensión, hipotensión postural.

La incidencia de eventos adversos después del tratamiento con doxazosina XL (41%) en estudios clínicos de pacientes con HPB fue ampliamente similar a después del placebo (39%) y menos que después de doxazosina estándar (54%).

El perfil de eventos adversos en pacientes geriátricos (> 65 años) con HPB no mostró diferencia del perfil en la población más joven.

En la experiencia post-comercialización, se han reportado los siguientes eventos adversos adicionales:

Trastornos sanguíneos y linfáticos: Leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del oído y del laberinto: Tinnitus.

Trastornos oculares: Vista borrosa, IFIS (Síndrome del iris flácido intraoperatorio) (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos gastrointestinales: Obstrucción gastrointestinal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, vómito.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración: Cansancio, malestar, dolor.

Trastornos hepatobiliares: Colestasis, hepatitis, ictericia.

Trastornos del sistema inmune: Reacción alérgica.

Investigaciones: Pruebas anormales de la función hepática, aumento de peso.

Metabolismo y nutrición: Anorexia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, calambres musculares, debilidad muscular.

Trastornos del sistema nervioso: Mareo postural, hipoestesia, parestesia, síncope, temblor.

Trastornos psiquiátricos: Agitación, ansiedad, depresión, insomnio, nerviosismo.

Trastornos renales y urinarios: Disuria, hematuria, trastorno de la micción, frecuencia de la micción, nocturia, poliuria, incontinencia urinaria.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: Ginecomastia, impotencia, priapismo, eyaculación retrógrada.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Broncoespasmo agravado, tos, disnea, epistaxis.

Piel / Apéndices: Alopecia, prurito, púrpura, salpullido cutáneo, urticaria.

Trastornos vasculares: Sofocos, hipotensión.

Los siguientes eventos adversos adicionales se han reportado en la experiencia de comercialización entre pacientes tratados por hipertensión pero estos, en general, no son distinguibles de los síntomas que podrían

haber ocurrido en ausencia de exposición a doxazosina: Bradicardia, taquicardia, palpitación, dolor en el pecho, angina de pecho, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y arritmia cardíaca.

4.9 Sobredosis

Si la sobredosis conduce a la hipotensión, el paciente debe ser colocado inmediatamente en una posición supina, con la cabeza hacia abajo. Otras medidas de apoyo deben realizarse si se cree que son adecuadas en casos individuales. Como la doxazosina está muy unida a las proteínas, no está indicada la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Hipertensión

La administración de doxazosina XL a pacientes hipertensos provoca una reducción clínicamente significativa en la presión sanguínea como resultado de una reducción en la resistencia vascular sistémica. Este efecto se cree que resulta del bloqueo selectivo de los adrenoreceptores alfa-1 localizados en la vasculatura. Con la dosificación de una vez al día, hay reducciones clínicamente significativas en la presión sanguínea durante el transcurso del día y a las 24 horas después de la dosis. La mayoría de los pacientes se controlan con la dosis inicial de 4 mg de doxazosina XL. En pacientes con hipertensión, las reducciones de las presiones sanguíneas durante el tratamiento con doxazosina XL fueron similares en las posiciones de sentado y de pie.

Los sujetos tratados con doxazosina estándar para la hipertensión pueden transferirse a doxazosina XL y titularse ascendentemente como fuera necesario, mientras se mantiene la eficacia y la tolerabilidad.

A diferencia de los agentes bloqueadores no-selectivos de los adrenoreceptores alfa, no se ha observado tolerancia en la terapia a largo plazo con doxazosina XL. Las elevaciones de la actividad de la renina plasmática y la taquicardia no se vieron con frecuencia en la terapia sostenida con doxazosina.

La doxazosina produce efectos favorables en los lípidos sanguíneos, con un aumento significativo en la relación lipoproteína de alta densidad (HDL)/colesterol total y reducciones significativas en los triglicéridos totales y colesterol total. Por lo tanto, confiere una ventaja por encima de los diuréticos y agentes bloqueadores de los adrenoreceptores beta, que afectan de forma adversa a estos parámetros. Con base en la asociación establecida de hipertensión y lípidos sanguíneos con enfermedad coronaria, los efectos favorables de la terapia con doxazosina en la presión sanguínea y lípidos indican una reducción en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.

Se ha demostrado que el tratamiento con doxazosina resulta en regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria y una capacidad activadora incrementada del plasminógeno del tejido. Adicionalmente, la doxazosina mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes que tienen deterioro.

Se ha demostrado que la doxazosina está libre de efectos metabólicos adversos y es adecuado para usarse en pacientes con asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda y gota.

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

Hiperplasia Prostática Benigna

La administración de doxazosina XL a pacientes con HPB sintomática resulta en una mejoría significativa en la urodinámica y los síntomas. Se cree que el efecto en la HPB resulta de un bloqueo selectivo de los

adrenoreceptores alfa localizados en el estroma muscular y cápsula de la próstata y en el cuello de la vejiga.

Se ha demostrado que la doxazosina es un bloqueador efectivo del sub-tipo 1A del adrenoreceptor-1-alfa, que asciende a más del 70% de los sub-tipos en la próstata. Esto justifica la acción en los pacientes con HPB.

La doxazosina XL ha demostrado eficacia sostenida y seguridad en el tratamiento a largo plazo de la HPB.

La doxazosina XL administrada en el régimen de dosificación recomendada tiene poco o ningún efecto en la presión sanguínea de pacientes normotensos.

En un estudio clínico controlado de HPB, el tratamiento con doxazosina en pacientes con disfunción sexual se asoció con mejoría de la función sexual.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de las dosis terapéuticas, la doxazosina XL se absorbe bien con niveles pico en sangre que se alcanzan gradualmente de las 8 a las 9 horas después de la dosificación. Los niveles plasmáticos pico son aproximadamente un tercio de los de la misma dosis de las tabletas estándar de doxazosina. Los niveles mínimos a las 24 horas son, sin embargo, similares.

Las características farmacocinéticas de doxazosina XL conducirán a un perfil plasmático más uniforme.

La relación pico/mínimo de doxazosina XL es menor de la mitad de las tabletas de doxazosina estándar.

En el estado estacionario, la biodisponibilidad relativa de la doxazosina de doxazosina XL comparada con la forma estándar fue del 54% a la dosis de 4 mg y del 59% a la dosis de 8 mg.

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina XL en los pacientes geriátricos no han demostrado alteraciones significativas comparadas con las de los pacientes más jóvenes.

Biotransformación / Eliminación

La eliminación del plasma es bifásica con la vida media de eliminación terminal siendo de 22 horas. Esto da la base para la dosificación de una vez al día. La doxazosina se metaboliza extensivamente con < 5% excretado como el fármaco sin cambios.

Los estudios farmacocinéticos con doxazosina estándar en pacientes con deterioro renal no han demostrado alteraciones significativas comparadas con las de los pacientes con función renal normal.

Sólo hay datos limitados en pacientes con deterioro hepático y acerca de los efectos de fármacos que se sabe que tienen influencia en el metabolismo hepático (por ejemplo, Cimetidina). En un estudio clínico en 12 sujetos con deterioro hepático moderado, la administración de una dosis única de doxazosina resultó en un aumento del ABC del 43% y una disminución en la depuración oral aparente del 40%. Como con cualquier fármaco metabolizado totalmente en el hígado, el uso de doxazosina en pacientes con función hepática alterada debe emprenderse con precaución (vea sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

Aproximadamente el 98% de la doxazosina se une a las proteínas del plasma.

La doxazosina se metaboliza principalmente mediante la O-desmetilación e hidroxilación. La Doxazosina se metaboliza ampliamente en el hígado. Los estudios *in vitro* sugieren que la vía principal de eliminación

es por vía CYP 3A4; sin embargo, las vías metabólicas CYP 2D6 y CYP2C9 también participan en la eliminación, pero en menor medida.

5.3 Datos de seguridad pre-clínica

Carcinogénesis

La administración crónica en la dieta (hasta por 24 meses) de doxazosina a las dosis máximas toleradas de 40 mg/kg/día en ratas y 120 mg/kg/día en ratones no revelaron evidencia de potencial carcinogénico. Las dosis más altas evaluadas en estudios en ratas y ratones se asocian con ABCs (una medida de exposición sistémica) que son 8 veces y 4 veces, el ABC en humanos a una dosis de 16 mg/día, respectivamente.

Mutagénesis

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco o metabolitos a cualquiera de los niveles cromosómicos o sub-cromosómicos.

Deterioro de la fertilidad

Los estudios en ratas demostraron una fertilidad reducida en machos tratados con doxazosina a dosis orales de 20 mg/kg/día (pero no 5 o 10 g/kg/día), cerca de 4 veces el ABC en humanos con una dosis de 12 mg/día. Este efecto fue reversible en un plazo de dos semanas de haber retirado el fármaco. No ha habido reportes de algún efecto de la doxazosina en la fertilidad masculina en humanos.

Lactancia

Los estudios en ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 1 mg/kg de doxazosina [2-¹⁴C] indican que doxazosina se acumula en la leche materna de rata, con una concentración máxima de alrededor de 20 veces mayor que la concentración del plasma materno.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Óxido de polietileno (macrogol 200.000), hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromellosa), óxido de hierro rojo (CI 77491), estearato de magnesio.

Capa osmótica: Óxido de polietileno (macrogol 5.000.000), cloruro de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromellosa), óxido de hierro rojo (CI 77491), estearato de magnesio.

Membrana de recubrimiento interior: Acetato de celulosa, polietilenglicol (macrogol 3350).

Membrana de recubrimiento final: Hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromellosa), polietilenglicol (macrogol 3350), dióxido de titanio (CI 77891), tinta negra.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna.

6.3 Vida útil

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales para el almacenaje

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Presentación comercial:

Caja x 1 blíster x 10 tabletas recubiertas de liberación prolongada + prospecto.

Caja x 2 blíster x 7 tabletas recubiertas de liberación prolongada c/u + prospecto.

Caja x 3 blíster x 10 tabletas recubiertas de liberación prolongada c/u + prospecto.

Muestra médica:

Caja x 1 blíster x 10 tabletas recubiertas de liberación prolongada c/u + prospecto.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otros manejos.

Mantener en lugar fresco y seco.

Fabricado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Barceloneta - Puerto Rico.

Importado y distribuido por Pfizer Cía. Ltda. Quito – Ecuador.

Basado en Documento de Producto versión 10.0 del 14 de Julio de 2016

Nombre Genérico: Mesilato de Doxazosina XL

Número del Documento de Producto: 10.0

Fecha: 14 Julio de 2016

Reemplaza: 24 de septiembre de 2014