

CARDURA
MESILATO DE DOXAZOSINA
Tabletas 2 mg - 4 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada tableta contiene:	CARDURA 2 mg	CARDURA 4 mg
Mesilato de doxazosina (como base)	2,000 mg	4,000 mg
Celulosa microcristalina	75,170 mg	150,350 mg
Lactosa	40,000 mg	80,000 mg
Glicolato de almidón sódico	1,200 mg	2,400 mg
Estearato de magnesio	1,080 mg	2,160 mg
Lauril sulfato de sodio	0,120 mg	0,240 mg

INDICACIONES Y ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipertensión arterial:

CARDURA (Doxazosina) se encuentra indicado para el tratamiento de la hipertensión y puede ser usado como el agente inicial para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes. En pacientes que no se controlan adecuadamente con un solo agente antihipertensivo, CARDURA puede ser usado en combinación con otro agente como un diurético tiazídico, un beta bloqueante, un antagonista cálcico o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB):

CARDURA también está indicado para el tratamiento de los síntomas clínicos de la hiperplasia prostática benigna y para la reducción del flujo urinario asociado con HPB. CARDURA puede ser usado en pacientes con HPB, hipertensos o normotensos. En los pacientes normotensos con HPB los cambios en la presión arterial son clínicamente no significativos, mientras que los pacientes con hipertensión arterial y HPB pueden tener ambas patologías efectivamente tratadas con CARDURA como monoterapia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Hipertensión

La administración de CARDURA a pacientes hipertensos produce una reducción clínicamente significativa de la presión arterial como resultado de una reducción en la resistencia vascular sistémica. Se piensa que este efecto es producto del bloqueo selectivo de los alfa-1-adrenoreceptores localizados en la pared vascular. Con una sola dosis diaria, se observan reducciones clínicamente significativas en la presión arterial durante todo el día y a las 24 horas después de la dosis. La disminución de la presión arterial es gradual, con reducciones máximas que se producen usualmente entre 2 - 6 horas después de la administración. En pacientes con hipertensión, las presiones arteriales durante el tratamiento con CARDURA fueron similares tanto en la posición supina como en posición de pie.

A diferencia de otros agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos no selectivos, no se ha observado tolerancia en la terapia a largo plazo con CARDURA. En terapias a largo plazo se ha observado muy raramente elevación de la actividad de la renina plasmática y taquicardia.

CARDURA produce efectos favorables sobre los lípidos sanguíneos con un aumento significativo en la relación entre las HDL y el colesterol total y reducciones significativas en los triglicéridos totales y el colesterol total. Por lo tanto, CARDURA posee una ventaja sobre los diuréticos y los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, los cuales afectan en forma adversa estos parámetros. Basado en la asociación ya establecida entre la hipertensión y los lípidos sanguíneos con la enfermedad arterial coronaria, los efectos favorables de la terapia con CARDURA tanto sobre la presión arterial como sobre los lípidos implican una reducción en el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria.

El tratamiento con CARDURA ha demostrado producir regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria y aumento de la capacidad del activador tisular del plasminógeno.

Adicionalmente, CARDURA mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con deterioro del metabolismo de la glucosa.

Se ha demostrado que CARDURA se encuentra libre de efectos metabólicos adversos y es adecuado para ser utilizado en pacientes con asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda, gota y en pacientes ancianos.

En un estudio *in vitro* se han demostrado propiedades antioxidantes de los 6'-7' hidroximetabolitos de la doxazosina en concentraciones de 5 micromolar.

En un estudio clínico controlado con pacientes hipertensos, el tratamiento con CARDURA se asoció con una mejoría en la disfunción eréctil.

Además, los pacientes que recibieron CARDURA presentaron menos casos nuevos de disfunción eréctil que los pacientes tratados con otros agentes antihipertensivos.

Hiperplasia Prostática Benigna

La administración de CARDURA a pacientes con HPB sintomática resulta en una significativa mejoría en su urodinamia y en sus síntomas. Se piensa que el efecto sobre HPB resulta del bloqueo selectivo de los receptores alfa-adrenérgicos localizados en el estroma muscular prostático, cápsula y cuello vesical.

CARDURA ha demostrado ser un efectivo inhibidor del subtipo 1A de los alfa-1-receptores, que constituye más del 70% de los subtipos localizados en la próstata. Esto explica su acción en pacientes con HPB.

En los pacientes con HPB, CARDURA ha demostrado ser eficaz y seguro en forma sostenida en tratamientos a largo plazo (por ejemplo: hasta 48 meses).

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, la doxazosina se absorbe bien, con niveles plasmáticos pico que ocurren alrededor de las 2 - 3 horas. La biodisponibilidad es aproximadamente del 65%, reflejando el primer paso de su metabolismo en el hígado. Se evaluó los efectos de la comida sobre la farmacocinética de la doxazosina en un estudio cruzado que incluyó a 12 pacientes

hipertensos. Se observó una reducción del 18% en la concentración plasmática máxima media (C_{max}) y en un 12% en el área bajo la curva (AUC), cuando se administró CARDURA junto con la comida. Ninguna de estas diferencias, tuvo relevancia clínica significativa.

Un estudio cruzado con 24 pacientes normotensos, demostró que la farmacocinética y seguridad de la doxazosina, es similar independientemente de la dosificación por la mañana o por la tarde. Sin embargo, la AUC luego de la dosis por la mañana, fue de un 11% menor, con respecto a la AUC luego de la dosis por la tarde, y el nivel plasmático pico luego de la dosis por la tarde, se observó más tarde que el nivel plasmático pico de la dosis por la mañana (5.6 horas versus 3.5 horas).

Distribución:

Aproximadamente el 98% de la doxazosina plasmática se encuentra unida a proteínas.

Biotransformación:

La doxazosina es metabolizada en el hígado, primariamente mediante O-desmetilación del núcleo de quinazolina e hidroxilación de la fracción benzodioxano. Estudios in vitro sugirieron que la vía primaria de eliminación es mediante CYP 3A4; sin embargo, las vías metabólicas CYP 2D6 y CYP 2C9, participan en la eliminación en menor medida. Aunque se han identificado varios metabolitos de la doxazosina, no se ha estudiado la farmacocinética de estos metabolitos.

Eliminación:

La eliminación del plasma es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de alrededor de 22 horas y por lo tanto provee la base para una sola dosis diaria.

En un estudio de dos pacientes, a los que se les administró doxazosina radiomarcada 2 mg por vía oral y 1 mg por vía intravenosa en dos ocasiones separadas, aproximadamente el 63% de la dosis se eliminó en las heces y 9% de la dosis se encontró en la orina. En promedio, sólo el 4,8% de la dosis se excreta como fármaco inalterado en las heces y sólo una pequeña cantidad de la radiactividad total en la orina fue atribuida a la droga sin cambios.

Pacientes geriátricos:

La vida media plasmática y el clearance oral fue similar en pacientes menores de 65 años, con respecto a pacientes mayores de 65 años de edad.

Deterioro renal:

Estudios farmacocinéticos en pacientes con deterioro renal no han mostrado alteraciones significativas comparadas con pacientes con función renal normal.

Deterioro hepático:

La administración de una sola dosis de 2 mg a pacientes con cirrosis (Child Plug Clase A) mostró un 40% de aumento de exposición a la doxazosina. Existe sólo información limitada en pacientes con deterioro hepático moderado (Child Plug Clase B) o severo (Child Plug Clase C).

En un estudio clínico con 12 individuos con deterioro hepático moderado, la administración de una dosis de doxazosina resultó en un aumento en AUC del 43% y una disminución en el clearance oral aparente del 40%. Como con cualquier sustancia totalmente metabolizada por el hígado, la doxazosina debe ser administrada con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

CARDURA puede ser administrada indistintamente por la mañana o la noche.

DOSIS

Hipertensión arterial:

La dosis total de CARDURA varía entre 1 a 16 mg una vez al día. Se recomienda que la terapia sea iniciada con 1 mg una vez al día durante una o dos semanas para disminuir las posibilidades de hipotensión postural y/o síncope (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). A partir de entonces la dosis puede ser aumentada a 2 mg una vez por día por una o dos semanas más. Si es necesario, la dosis diaria deberá ser incrementada gradualmente, a intervalos similares, hasta 4 mg, 8 mg y 16 mg, según lo determine la respuesta del paciente, para alcanzar la reducción deseada en la presión arterial. La dosis habitual es de 2 - 4 mg una vez al día.

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB):

La dosis inicial recomendada de CARDURA es de 1 mg una vez por día para disminuir las posibilidades de hipotensión postural y/o síncope (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). Dependiendo de la urodinamia del paciente y de la sintomatología de su HPB, la dosis puede ser luego aumentada a 2 mg, posteriormente a 4 mg, hasta llegar a una dosis máxima recomendada de 8 mg. El intervalo de titulación recomendado es de 1 a 2 semanas. La dosis usual recomendada es de 2 - 4 mg una vez por día.

Uso en Pacientes Ancianos:

Se recomienda utilizar la dosis normal para adultos.

Uso en Insuficiencia Renal:

Ya que la farmacocinética de CARDURA permanece inalterada en los pacientes con insuficiencia renal y no hay evidencia que indique que CARDURA agrava la disfunción renal ya existente, las dosis usuales pueden ser utilizadas en estos pacientes.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática:

Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

Uso en Niños:

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

CONTRAINDICACIONES

CARDURA se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las quinazolininas, doxazosina o cualquier otro componente de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Hipotensión Postural y/o Síncope:

Como todos los agentes alfa bloqueantes, un pequeño número de pacientes ha experimentado hipotensión postural demostrada por mareos y debilidad, o rara vez pérdida del conocimiento (síncope), particularmente al comienzo de la terapia (ver Posología y Forma de Administración). Al iniciar la terapia con cualquier agente alfa bloqueante efectivo, se le debería recomendar al paciente cómo evitar los síntomas que resultan de la hipotensión postural y qué medidas a tomar deben desarrollarse. El paciente debe ser prevenido para evitar situaciones donde la lesión que pudiera provocar, ya sea mareos o debilidad, ocurra durante el inicio de la terapia con doxazosina.

Uso concomitante con Inhibidores de la Fosfodiesterasa Tipo 5:

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente doxazosina con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) debido a la posibilidad de producir hipotensión sintomática en algunos pacientes.

Uso en Pacientes con deterioro de la función hepática:

Como cualquier droga totalmente metabolizada por el hígado, CARDURA debe ser administrado con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. (Ver Propiedades Farmacocinéticas).

Cirugía de cataratas

El síndrome del iris flexible intraoperativo (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con alfa-1 bloqueantes. Ya que el IFIS puede llevar a un incremento de las complicaciones de procedimiento durante la operación, se debe informar el uso actual o pasado de alfa bloqueantes al cirujano oftalmólogo previa la realización de la cirugía.

Priapismo

Se informaron erecciones prolongadas y priapismo con los alfa-1 bloqueantes incluso con la doxazosina en la experiencia posterior a la comercialización. En caso de que una erección persista por más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica de inmediato. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podría dar lugar a daños en el tejido del pene y pérdida permanente de la potencia.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis:

La administración crónica en la dieta (Hasta 24 meses) de doxazosina a dosis máximas toleradas de 40 mg/kg/día en ratas y de 120mg/kg/día en ratones no reveló evidencia de potencial carcinogénico. Las dosis más altas evaluadas en los estudios con ratas y ratones están asociadas con ABC que son 8 y 4 veces respectivamente, el ABC en humanos a dosis de 16 mg/día.

Mutagénesis:

Los estudios de mutagenicidad demostraron que no hay efectos a nivel cromosomal o subcromosomal, bien por doxazosina o alguno de sus metabolitos.

Deterioro de la fertilidad:

Estudios en ratas revelaron reducción en la fertilidad en machos tratados con doxazosina en dosis orales de 20mg/kg/día (pero no a 5 o 10mg/kg/día), alrededor de 4 veces el ABC en humanos a dosis de 12mg/día. Este efecto fue reversible dentro de las dos semanas siguientes a la discontinuación del fármaco. No ha habido reportes de ningún efecto de infertilidad en humanos a causa de doxazosina.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de tratamiento

La administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la PDE-5 puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). Estudios in vitro sugirieron que la doxazosina es un sustrato de CYP 3A4. Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente doxazosina con inhibidores fuertes de CYP 3A4, como ser claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol.

Existe información limitada sobre los efectos de drogas que tienen influencia sobre el metabolismo hepático de la doxazosina.

Cimetidina: En voluntarios sanos, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina en el día 1 de un régimen de cuatro días de cimetidina oral (400 mg dos veces al día) resultó en un aumento del 10% del AUC media de doxazosina, y un ligero pero no significativo aumento de la C_{max} media y la vida media de doxazosina.

La mayor parte de CARDURA (98%) en plasma está unida a proteínas. Los datos *in vitro* en plasma humano indican que CARDURA no tiene efecto sobre la unión proteica de la digoxina, warfarina, fenitoína o indometacina. CARDURA ha sido administrado sin ninguna interacción adversa en experiencias clínicas realizadas con diuréticos tiazídicos, furosemida, agentes beta bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, drogas hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos o anticoagulantes.

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado contra placebo y realizado en 22 voluntarios sanos masculinos tomados al azar, la administración de una sola dosis de 1 mg de doxazosina en el Día 1 de un régimen de 4 días de cimetidina por vía oral (400 mg dos veces diarias) tuvo como resultado un aumento del 10% en la AUC media de doxazosina y ningún cambio estadísticamente significativo en C_{max} o la vida media de doxazosina. El aumento del 10% en la AUC media en el caso de doxazosina con cimetidina está dentro de la variación de pacientes (27%) de la AUC media en el caso de doxazosina con placebo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Aunque no se han observado efectos teratogénicos en experimentos realizados con doxazosina en animales, se observó reducción de la supervivencia fetal en animales a dosis extremadamente elevadas. Estas dosis fueron aproximadamente 300 veces las dosis máximas recomendadas en seres humanos. Solo en un caso se reportó la presencia de la doxazosina en la leche materna.

Estudios en ratas en periodo de lactancia las cuales fueron administradas con dosis orales únicas de 1mg/kg de [2-14C]-doxazosina, indican que la doxazosina se acumula en la leche materna de estas con un máximo de concentración alrededor de 20 veces mayor que la concentración plasmática.

Como no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, la seguridad de CARDURA usado durante el embarazo y la lactancia no ha sido todavía establecida. De acuerdo a esto, durante el embarazo o la lactancia, CARDURA deberá ser usado sólo cuando, en la opinión del médico, el beneficio potencial sea mayor que el riesgo potencial de producir efectos no deseados.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinarias

La capacidad para realizar actividades como operar maquinarias o vehículos puede verse perjudicada, especialmente al comienzo de la terapia con la doxazosina.

EFFECTOS ADVERSOS

Hipertensión Arterial:

En pruebas clínicas controladas con pacientes hipertensos, las reacciones más frecuentemente asociadas con el tratamiento con doxazosina fueron de tipo postural (raramente asociadas con síncope) o no específicas e incluyeron:

Trastornos auditivos y del laberinto: vértigo.

Trastornos gastrointestinales: náuseas.

Trastornos generales: astenia, edema, fatiga, malestar general.

Trastornos del Sistema Nervioso: mareos, dolor de cabeza, mareos posturales, somnolencia, síncope.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: rinitis.

Hiperplasia Prostática Benigna:

La experiencia en ensayos clínicos controlados en HPB indica un perfil de eventos adversos similar al observado en la hipertensión.

Por experiencia obtenida tras la comercialización de CARDURA, se han informado las reacciones adversas siguientes:

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos auditivos y del laberinto: acúfenos.

Trastornos oculares: visión borrosa, IFIS (Síndrome del Iris Flexible Intraoperativo) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencias, boca seca, vómitos.

Trastornos generales: dolor.

Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis, ictericia.

Trastornos del Sistema Inmune: reacción alérgica.

Investigaciones: pruebas anormales de función hepática, aumento de peso.

Metabolismo y Nutrición: anorexia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgias, dolor de espalda, calambres musculares, debilidad muscular, mialgias.

Trastornos del Sistema Nervioso: hipoestesia, parestesias, temblores.

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

Trastornos renales y urinarios: disuria, hematuria, trastornos de la micción, frecuencia miccional, nocturia, poliuria, incontinencia urinaria.

Trastornos del Sistema reproductivo y mamas: ginecomastia, impotencia, priapismo, eyaculación retrógrada.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: broncoespasmo agravado, tos, disnea, epistaxis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: alopecia, prurito, púrpura, rash cutáneo, urticaria.

Trastornos vasculares: sofocos, hipotensión, hipotensión postural.

En farmacovigilancia post-comercialización de pacientes tratados por hipertensión se han informado los siguientes efectos adversos adicionales, que no son, en general, distinguibles de síntomas que pueden haber ocurrido en ausencia de tratamiento con CARDURA: bradicardia, taquicardia, palpitaciones, precordalgia, angor pectoris, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y arritmias cardíacas.

SOBREDOSIS

Si la sobredosis produjera hipotensión, el paciente deberá ser inmediatamente colocado en posición supina con la cabeza inclinada hacia abajo. Otras medidas de soporte deberán ser realizadas si se consideran apropiadas en casos individuales. Dado que la doxazosina se encuentra altamente ligada a proteínas, la diálisis no está indicada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura inferior a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No administrar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

CARDURA 2 mg: Envases que contienen 30 tabletas.

CARDURA 4 mg: Envases que contienen 30 tabletas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.972

Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al (011) 4788-7000

Fecha de la última revisión: .../.../...

LPD: 14/Jul/2016 y 09/Jun/2016