

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARDURAN® 2 mg comprimidos

CARDURAN® 4 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de doxazosina (mesilato)

Cada comprimido contiene 4mg de doxazosina (mesilato)

Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas :

Hipertensión

CARDURAN® (Doxazosina) está indicado en el tratamiento de la hipertensión, pudiendo utilizarse como terapia inicial para controlar la tensión arterial en la mayoría de los pacientes.

En los pacientes que no se controlan adecuadamente con un único fármaco antihipertensivo, CARDURAN® (Doxazosina) puede utilizarse sólo o en combinación con un diurético tiazídico, un beta bloqueante, un antagonista del calcio o un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (IECA).

Hiperplasia prostática benigna

CARDURAN® (Doxazosina) está indicado también en el tratamiento de la obstrucción al flujo urinario y en los síntomas asociados con hiperplasia prostática benigna (HPB). CARDURAN® (Doxazosina) puede ser utilizado en pacientes con HPB, ya sean hipertensos o normotensos. Los pacientes que reúnen ambas condiciones, hipertensión y HPB, pueden ser tratados eficazmente con CARDURAN® (Doxazosina) como monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Doxazosina se puede administrar tanto por la mañana como por la noche.

Hipertensión

El rango habitual en la dosificación de CARDURAN® (Doxazosina) es de 1 a 16 mg al día. Se recomienda iniciar el tratamiento con la administración de 1 mg, una vez al día, durante una o dos semanas. Esta dosis puede ser aumentada a 2 mg, una vez al día, durante una o dos semanas. Si fuera necesario, la dosis diaria debe ser aumentada gradualmente a 4 mg, 8 mg y 16 mg durante intervalos similares de tiempo. Este incremento estará determinado por la respuesta del paciente

para alcanzar la reducción deseada en la tensión arterial. La dosis habitual es de 2-4 mg, una vez al día.

Hiperplasia prostática benigna

La dosis inicial de CARDURAN® (Doxazosina) es de 1 mg, administrado una vez al día. Dependiendo de la urodinámica individual de cada paciente y de la sintomatología asociada a la HPB, la dosis se puede incrementar a 2 mg, 4 mg y hasta una dosis máxima de 8 mg. El intervalo de tiempo entre las dosis es de 1 a 2 semanas. La dosis recomendada usualmente es de 2 a 4 mg una vez al día.

Insuficiencia renal

Dado que la farmacocinética de CARDURAN® (Doxazosina) no se modifica en los pacientes con insuficiencia renal, y que no hay evidencias de que CARDURAN® (Doxazosina) agrave una disfunción renal ya existente, se puede utilizar la dosis habitualmente recomendada en estos pacientes.

Niños

No se dispone de experiencia sobre el uso de CARDURAN® (Doxazosina) en niños.

4.3. Contraindicaciones

CARDURAN® (Doxazosina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las quinazolininas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En Hipertensión Arterial

El tratamiento con CARDURAN (Doxazosina) debe iniciarse con la dosis de 1 mg, la cual se incrementará de forma gradual, cada 1 - 2 semanas, hasta alcanzar la dosis eficaz. No debe iniciarse el tratamiento con Doxazosina con una dosis diferente a la señalada de 1 mg/día. La adición de fármacos antihipertensivos adicionales debe ser hecha con precaución.

Uso en ancianos

El perfil de seguridad y de eficacia de CARDURAN (Doxazosina) en ancianos hipertensos (edad \geq 65 años) es similar al observado en pacientes jóvenes hipertensos (edad $<$ 65 años)

En Hiperplasia Prostática Benigna

Advertencias

Síncope: Doxazosina, como otros agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos, puede producir una hipotensión acusada, especialmente hipotensión postural y, raramente, síncope, asociado con la administración de la primera o primeras dosis. La aparición de síncope se ha observado en menos del 1% de los pacientes y en ningún caso fue severo o prolongado. En la mayoría de los casos en que se produce, es atribuible a una excesiva hipotensión ortostática. Ocasionalmente, el episodio sincopal está precedido por una taquicardia severa, con una frecuencia cardíaca de 120 - 160 latidos/minuto.

El episodio sincopal puede aparecer después de la toma inicial del medicamento, tras un aumento demasiado rápido de las dosis, o por el uso simultáneo de otra sustancia antihipertensiva. El

episodio sincopal puede controlarse limitando la dosis inicial y administrando con prudencia cualquier otro hipotensor.

Si se produce el síncope hay que acostar al paciente y administrarle el tratamiento adecuado.

No se debe administrar ningún alfa bloqueante a pacientes con historial de síncope durante la micción.

Precauciones

Aunque la posibilidad de síncope es el efecto ortostático más severo de Doxazosina, hay otros síntomas más comunes producidos por el descenso de la presión sanguínea, tales como vértigos, somnolencia, aturdimiento y palpitaciones. Los pacientes con ocupaciones en las que estos efectos representen un problema potencial deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes deben conocer la posibilidad de síncope y síntomas ortostáticos, especialmente al inicio de la terapia y evitar conducir o hacer trabajos peligrosos durante las primeras 12 horas tras la administración de la dosis inicial, cuando se incrementa la dosis y después de la interrupción de la terapia al restaurar el tratamiento. Si aparecen síntomas de descenso de la presión sanguínea, aunque estos síntomas no son siempre ortostáticos, el paciente debe sentarse o tumbarse teniendo cuidado al incorporarse. Si el vértigo, el aturdimiento o las palpitaciones son molestas se debe considerar el ajuste de la dosis. Los pacientes tratados con Doxazosina pueden tener amodorramiento o somnolencia; por ello deben evitar conducir u operar con maquinaria pesada.

La administración conjunta con antihipertensivos debe hacerse con especial precaución para evitar la posibilidad de la hipotensión, y puede ser necesario reducir o ajustar la dosis del antihipertensivo y/o ajustar la dosis de Doxazosina.

Uso en ancianos

El perfil de seguridad y de eficacia de CARDURAN (Doxazosina) en HPB es similar en ancianos (edad \geq 65 años) y en jóvenes (edad $<$ 65 años)

Insuficiencia Hepática

Como cualquier otro fármaco metabolizado en su totalidad por el hígado, doxazosina debe ser administrado con precaución en aquellos pacientes con insuficiencia hepática evidente (ver 5.2. Propiedades Farmacocinéticas).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

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 como Carduran.

4.5. Interacción con otros medicamentos u otras formas de interacción

La mayor parte del fármaco, se une a las proteínas plasmáticas (98%). Los datos "in vitro" en plasma humano indican que CARDURAN® (Doxazosina) no tiene efecto sobre la unión a proteínas de digoxina, warfarina, fenitoína e indometacina. CARDURAN® (Doxazosina) ha sido

administrado durante la experiencia clínica, sin observarse efecto adverso alguno por interacción del fármaco con diuréticos tiazídicos, furosemida, beta bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antibióticos, hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos y anticoagulantes.

4.6. Embarazo y lactancia

Aunque no se han observado efectos teratogénicos, en los estudios realizados en animales se ha observado una disminución en la supervivencia del feto, a dosis extremadamente elevadas. Estas dosis fueron de aproximadamente 300 veces la dosis máxima recomendada en humanos. Debido a que no hay estudios en mujeres embarazadas o durante el período de lactancia, y que la seguridad del empleo de CARDURAN® (Doxazosina) no ha sido aún establecida, debe ser utilizado en mujeres gestantes o en período de lactancia, solamente cuando en opinión del médico, el beneficio potencial supere al riesgo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

La capacidad para desarrollar actividades, tales como el manejo de maquinaria o la conducción de vehículos a motor, puede verse disminuida, sobre todo al comienzo del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Hipertensión

En ensayos clínicos controlados, las reacciones más comúnmente asociadas con CARDURAN® (Doxazosina) fueron de tipo postural (raramente asociadas con síncope) o inespecíficas, incluyendo: mareo, cefalea, fatiga, malestar general, mareo postural, vértigo, edema, astenia, somnolencia, náusea y rinitis.

En estudios de farmacovigilancia con CARDURAN® (Doxazosina) se comunicaron los siguientes efectos adversos: casos excepcionales de molestias gástricas inespecíficas tales como dolor abdominal, diarrea y vómitos, excepcionalmente agitación y temblor.

Se comunicaron casos extremadamente raros de incontinencia urinaria. Este efecto puede estar relacionado con la acción farmacológica de CARDURAN® (Doxazosina). Se han comunicado casos aislados de priapismo e impotencia asociados a alfa-1-antagonistas, incluyendo Doxazosina. Casos de rubefacción, prurito, trombocitopenia, púrpura, epistaxis, leucopenia, hematuria, colestasis, hepatitis, ictericia, alteraciones en las pruebas de función hepática y visión borrosa también se han comunicado.

En estudios de farmacovigilancia se han comunicado los efectos adversos siguientes, entre los pacientes tratados por hipertensión arterial: taquicardia, palpitaciones, dolor torácico, angor pectoris, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arritmias cardíacas. Pero estos síntomas no se distinguen en general de aquellos otros que podrían haber ocurrido en ausencia de exposición a Doxazosina.

Hiperplasia prostática benigna

La experiencia recogida en los ensayos clínicos controlados en pacientes con HPB, indica un perfil de acontecimientos adversos similar al observado en los pacientes con hipertensión.

4.9. Sobredosificación

La sobredosis puede producir hipotensión. Por lo tanto, en este caso, el paciente debe de ser colocado en posición supina, con la cabeza hacia abajo. Otras medidas de soporte deberán utilizarse individualmente, si se consideran apropiadas en cada caso.

Dado que CARDURAN® (Doxazosina) se une en alto grado a proteínas plasmáticas, no está indicada la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: C02C1

CARDURAN® (Doxazosina) ejerce su efecto vasodilatador, por medio del bloqueo selectivo y competitivo de los adrenorreceptores alfa-1 postsinápticos. La administración de CARDURAN® (Doxazosina) provoca una reducción clínicamente significativa de la tensión arterial, como resultado de una disminución en las resistencias vasculares sistémicas. Este efecto se piensa que es el resultado de un bloqueo selectivo de los alfa-1-adrenorreceptores situados en la vasculatura. Con una dosis diaria, una disminución de la tensión arterial clínicamente significativa está presente a lo largo del día y hasta 24 horas después de la última dosis. La reducción de la tensión arterial aparece gradualmente, alcanzándose una reducción máxima a las 2-6 horas después de su administración. En los pacientes con hipertensión arterial, la presión arterial durante el tratamiento con CARDURAN® (Doxazosina) fue similar, tanto en posición supina como sentado, a diferencia con los fármacos bloqueantes no selectivos de los adrenorreceptores alfa. No se han observado fenómenos de tolerancia en tratamientos a largo plazo con CARDURAN® (Doxazosina). Infrecuentemente, se han observado elevaciones de la actividad de la renina plasmática y taquicardia durante el tratamiento mantenido.

CARDURAN® (Doxazosina) tiene un efecto favorable sobre los lípidos sanguíneos, con un incremento significativo en la relación HDL/Colesterol total y una reducción significativa de los triglicéridos y del colesterol total. Ello, por tanto, le confiere una ventaja sobre los diuréticos y los beta bloqueantes, los cuales presentan un efecto negativo sobre estos parámetros.

Basándose en la asociación establecida entre hipertensión arterial y lípidos sanguíneos con la enfermedad coronaria, los efectos favorables del tratamiento con CARDURAN® (Doxazosina) sobre la tensión arterial y los lípidos, indican una reducción en el riesgo para desarrollar enfermedad coronaria.

El tratamiento con CARDURAN® (Doxazosina) ha demostrado una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, una inhibición de la agregación plaquetaria y un aumento de la capacidad activadora del plasminógeno tisular (tPA). Además, CARDURAN® (Doxazosina) mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes que presentan una disminución de la misma.

Los resultados de dos estudios demostraron que CARDURAN® (Doxazosina) se puede administrar a pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), ya sean hipertensos o normotensos. En los pacientes normotensos las modificaciones en la presión arterial fueron clínicamente insignificantes.

En un ensayo clínico controlado en pacientes hipertensos, el tratamiento con Doxazosina fue asociado a una mejoría de la disfunción eréctil. Además, aquellos pacientes que recibieron Doxazosina informaron menos casos de disfunción eréctil que aquellos pacientes recibiendo otro fármaco antihipertensivo.

La administración de CARDURAN® (Doxazosina) en pacientes con HPB sintomática produce una mejoría significativa en la urodinámica y en los síntomas de estos pacientes. Este efecto en la HPB se piensa que es el resultado del bloqueo selectivo de los adrenorreceptores alfa localizados en el estroma muscular prostático, en la cápsula y en el cuello vesical.

Doxazosina ha demostrado ser un bloqueante efectivo de los alfa-1-adrenorreceptores del subtipo 1A, representante de más del 70% de los subtipos en la próstata. Esto explica su acción en los pacientes con HPB.

Doxazosina ha demostrado su eficacia y seguridad a largo plazo en la HPB (hasta 48 meses).

CARDURAN® (Doxazosina) ha demostrado estar libre de efectos adversos metabólicos y es apropiado para utilizarlo en pacientes con asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda, gota y en pacientes ancianos.

Un estudio *in vitro* ha demostrado las propiedades antioxidantes de los metabolitos de doxazosina 6' y 7' hidroxí a concentraciones 5 micromolares.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de CARDURAN® (Doxazosina), éste es bien absorbido, alcanzando niveles máximos en sangre a las 2 horas.

La eliminación plasmática es bifásica, con una semivida de 22 horas, lo cual proporciona las bases para una administración única diaria. CARDURAN® (Doxazosina) se metaboliza ampliamente, excretándose menos del 5% como fármaco sin modificar.

En estudios farmacocinéticos realizados en pacientes ancianos y con insuficiencia renal, no se han observado alteraciones significativas, en comparación con pacientes jóvenes con función renal normal. La información sobre pacientes con insuficiencia hepática y sobre fármacos conocidos por su influencia en el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina) son muy limitados. Como cualquier fármaco metabolizado en su totalidad por el hígado, el uso de Doxazosina en pacientes con función hepática alterada se tiene que llevar a cabo con precaución (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de genotoxicidad y carcinogénesis indican que existe un riesgo especial para el ser humano. Para más información ver sección 4.6.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

CARDURAN® (Doxazosina) comprimidos contiene como excipientes: Lactosa, glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina, estearato magnésico, lauril sulfato sódico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

Los datos de estabilidad actual avalan una caducidad de 5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenidos del envase

CARDURAN® (Doxazosina) 2 mg comprimidos, envase con 28 comprimidos.

CARDURAN® (Doxazosina) 4 mg comprimidos, envase con 28 comprimidos.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

No son necesarias instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PFIZER, S.A. Avda. de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 ALCOBENDAS-(MADRID)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CARDURAN® (Doxazosina) 2 mg comprimidos: 58.814

CARDURAN® (Doxazosina) 4 mg comprimidos: 58.816

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

23 de Noviembre 1990

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2007