



CARDURA XL 4 mg
(Doxazosina)
Tableta de Liberación Modificada

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

CARDURA XL 4 mg Tableta de Liberación Modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de liberación modificada de CARDURA XL 4 mg contiene:
Doxazosina mesilato equivalente a 4 mg de doxazosina.

Excipiente(s):

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta de Liberación Modificada.

5. INDICACIONES Y USOS

CARDURA XL está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna (HPB).

CARDURA XL no está indicado para el tratamiento de la hipertensión.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Información general de dosificación

La dosis inicial de CARDURA XL, 4 mg una vez al día, debe ser administrada con el desayuno. Dependiendo de la respuesta sintomática y tolerabilidad del paciente, la dosis se puede incrementar hasta 8 mg, que es la dosis máxima recomendada. El intervalo para el ajuste recomendado es 3 a 4 semanas. Si se discontinúa la administración de CARDURA XL durante varios días, se debe reiniciar la terapia utilizando una dosificación de 4 mg una vez al día. Las tabletas deben deglutirse enteras y no deben ser masticadas, divididas, cortadas o molidas.

6.2 Pacientes que pasan de CARDURA a CARDURA XL

Si se pasara de CARDURA de Liberación Inmediata (LI) a CARDURA XL, la terapia debe iniciarse con la dosis más baja (4 mg una vez al día). Antes de comenzar la terapia con CARDURA XL, no deberá tomarse la dosis final de la noche de CARDURA.

6.3 Administración concomitante con inhibidores de 5-PDE

La administración concomitante de CARDURA XL con un inhibidor 5-PDE puede resultar en efectos reductores adicionales de la presión arterial e hipotensión sintomática; por ello, la terapia con un inhibidor 5-PDE debe ser iniciada con la dosis más baja en pacientes que están tomando CARDURA XL.

7. CONTRAINDICACIONES

CARDURA XL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a doxazosina, otras quinazolininas (p.ej., prazosina, terazosina), o alguno de los ingredientes inertes. Las reacciones alérgicas por doxazosina y otras quinazolininas incluyen rash cutáneo, urticaria, prurito, angioedema y síntomas respiratorios [ver *Reacciones Adversas (9.2)*].

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Hipotensión postural

Se puede desarrollar hipotensión postural con o sin síntomas (p.ej., vértigo) dentro de unas cuantas horas luego de la administración de CARDURA XL. Sin embargo, de forma infrecuente también se ha reportado hipotensión postural sintomática luego de unas cuantas horas de la administración. Igual que con otros bloqueadores alfa, existe un potencial para presentar síncope, especialmente luego de la dosis inicial o luego de un incremento en la concentración de la dosis.

Se debe advertir a los pacientes de la posible presentación de dichos eventos y se debe evitar las situaciones en las que se puede producir una lesión si ocurre síncope. Se debe tener cuidado cuando se administre CARDURA XL a pacientes con hipotensión sintomática o pacientes que hayan presentado hipotensión cuando tomaron otros medicamentos.

8.2 Cirugía de catarata

Se ha observado Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (SIFI) durante la cirugía de catarata en algunos pacientes que son o han sido tratados con bloqueadores alfa₁. Esta variante del síndrome de pupila pequeña está caracterizada por la combinación de un iris flácido que se agranda en respuesta a las corrientes de irrigación intraoperatoria, miosis intraoperatoria progresiva a pesar de dilatación preoperatoria con medicamentos midriáticos convencionales y potencial prolapso del iris hacia las incisiones de facoemulsificación. El cirujano debe estar preparado para realizar posibles modificaciones en su técnica quirúrgica, tal como la utilización de ganchos retractores del iris, anillos de dilatación del iris o sustancias viscoelásticas. Al parecer no existe beneficio de detener la terapia con bloqueador alfa₁ antes de realizar la cirugía de catarata.

8.3 Trastornos Gastrointestinales

Al igual que con otros materiales no deformables, se debe tener precaución cuando se administre CARDURA XL a los pacientes con estenosis gastrointestinal grave preexistente (patológico o iatrogénico). Se han notificado reportes poco frecuentes de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida en asociación con la ingestión de otro medicamento en la citada formulación de liberación prolongada no deformable. Los tiempos de retención GI marcadamente incrementados, que pueden presentarse en pacientes con estreñimiento crónico, puede incrementar la exposición sistémica a la doxazosina y, por ello, incrementar potencialmente las reacciones adversas.

8.4 Cáncer de próstata

El carcinoma de próstata ocasiona muchos de los mismos síntomas asociados con HPB y con frecuencia los dos trastornos coexisten. Por ello, se debe excluir el carcinoma de próstata antes de comenzar la terapia con CARDURA XL.

8.5 Inhibidores de 5-PDE

La administración concomitante de CARDURA XL con un inhibidor de 5-PDE puede ocasionar efectos reductores adicionales de la presión arterial e hipotensión sintomática. No se han determinado las interacciones farmacodinámicas entre CARDURA XL y medicamentos antihipertensivos u otros agentes vasodilatadores.

8.6 Pacientes con Insuficiencia Hepática

CARDURA XL no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave y debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada [ver *Uso en Poblaciones específicas (11.5)*, *Farmacología Clínica (13.3)*].

8.7 Pacientes con insuficiencia coronaria

Se excluyó de los estudios en Fase 3 a los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho o infarto de miocardio agudo dentro de los últimos 6 meses. Si los síntomas de angina de pecho aparecen nuevamente, o empeoran, se debe discontinuar el tratamiento con CARDURA XL.

8.8 Inhibidores de CYP 3A4

Se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante CARDURA XL con un inhibidor potente de la CYP 3A4, tal como atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol.

8.9 Priapismo

Raramente (probablemente con una frecuencia menor a una vez en varios miles de pacientes), se ha asociado a los antagonistas alfa 1, incluyendo doxazosina, con priapismo (erección peneana dolorosa, que se mantiene por horas y que no se alivia con la masturbación ni con las relaciones sexuales). Dado que esta afección puede llevar a una impotencia permanente si no se trata rápidamente, se les debe comunicar a los pacientes sobre la seriedad de esta afección.

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

La incidencia de eventos adversos se obtuvo de dos estudios clínicos de seguridad y eficacia controlados, que incluyeron 1473 pacientes con HPB. En el Estudio 1, CARDURA XL (n=317) fue comparado con tabletas de doxazosina de (LI) Liberación Inmediata (n=322) y placebo (n=156). En el Estudio 2, CARDURA XL (n=350) fue comparado sólo con tabletas de doxazosina de LI (n=330). En ambos estudios, CARDURA XL se inició con una dosis de 4 mg, que podía ser incrementada por el investigador hasta 8 mg luego de siete semanas si no se observaba una respuesta adecuada. De forma similar, la doxazosina de LI se inició con una dosis de 1 mg, que fue incrementada en todos los pacientes hasta 2 mg luego de 1 semana, seguida por la opción de incrementar hasta 4 mg luego de 4 semanas y 8 mg luego de 7 semanas.

Las reacciones adversas más comúnmente informadas y que llevaron a discontinuación en el grupo que recibió CARDURA XL fueron: mareos, disnea, astenia, dolor de cabeza, hipotensión, hipotensión postural y somnolencia. Los índices de interrupción por las reacciones adversas fueron 6%, 7% y 3% en los grupos tratados con CARDURA XL, doxazosina LI y placebo, respectivamente.

La Tabla 1 enumera los índices de incidencia de reacciones adversas derivadas de todos los eventos adversos informados en los dos estudios controlados (Estudios 1 y 2) en combinación, los que tienen una incidencia mayor que con el placebo y los que ocurren en un 1% o más de los pacientes tratados con CARDURA XL.

TABLA 1			
Reacciones adversas derivadas de todos los eventos adversos que tuvieron una incidencia más frecuente que con el placebo que ocurren en $\geq 1\%$ de los pacientes con HPB tratados con CARDURA XL.			
Sistema corporal	CARDURA XL	Doxazosina de LI	Placebo

	(N = 666)	(N = 651)	(N = 156)
CUERPO EN GENERAL			
Dolor abdominal	1.8%	2.3%	0.6%
Astenia	3.9%	6.9%	1.3%
Dolor de cabeza	6.0%	5.1%	4.5%
CARDIOVASCULAR			
Hipotensión	1.7%	1.8%	0.0%
Hipotensión postural	1.2%	2.2%	0.6%
SISTEMA DIGESTIVO			
Dispepsia	1.4%	1.2%	0.0%
Náuseas	1.2%	2.3%	0.6%
SISTEMA MÚSCULOESQUELÉTICO			
Mialgia	1.4%	0.5%	0.0%
SISTEMA NERVIOSO			
Mareos	5.3%	9.1%	1.9%
Somnolencia	1.5%	1.2%	0.0%
Vértigo	1.5%	4.1%	0.6%
SISTEMA RESPIRATORIO			
Disnea	1.2%	1.2%	0.0%
Infección del tracto respiratorio	4.8%	4.5%	1.9%
SISTEMA UROGENITAL			
Infección del tracto urinario	1.4%	0.8%	0.6%

Otros eventos adversos reportados con CARDURA XL con una incidencia menor que 1% de pacientes y aquellos de interés clínico, incluyen: *Sistema Cardiovascular*: angina de pecho, síncope, taquicardia, dolor torácico, palpitaciones; *Sistema Digestivo*: diarrea; *Sistema Musculoesquelético*: artralgia; *Sistema Nervioso*: disminución de la libido; *Sistema Urogenital*: impotencia, disuria.

En general, los eventos adversos reportados en el estudio de extensión de seguridad, abierto, en aproximadamente 295 pacientes con HPB tratados durante hasta 37 semanas, fueron similares en tipo y frecuencia a los eventos descritos anteriormente en los estudios clínicos controlados.

9.2 Experiencia posterior a la comercialización

Los siguientes eventos adversos han sido identificados durante el uso posterior a la aprobación de la doxazosina. Debido a que estas reacciones son informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Sistema Nervioso Autónomo: priapismo; *Sistema Cardiovascular*: accidentes cerebrovasculares, vértigo postural, infarto de miocardio; *Sistema Nervioso Central y Periférico*: hipoestesia, parestesia; *Sistema Endocrino*: ginecomastia; *Sistema Gastrointestinal*: obstrucción gastrointestinal, vómitos; *Sistema Corporal en General*: fatiga, sofocos, malestar; *Frecuencia cardíaca/Ritmo*: bradicardia, arritmias cardíacas; *Hematopoyético*: leucopenia, púrpura, trombocitopenia; *Sistema biliar/Hepático*: resultados anormales en las pruebas de función hepática, hepatitis, hepatitis colestásica, ictericia; *Sistema Musculoesquelético*: calambres musculares, debilidad muscular; *Psiquiátricos*: agitación, anorexia, nerviosismo; *Sistema Respiratorio*: broncoespasmo agravado; *Alteraciones Cutáneas*: alopecia, urticaria, erupciones en la piel, prurito; *Sentidos especiales*: visión borrosa, Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*]; *Sistema Urinario*: hematuria, alteraciones de la micción, micción frecuente, nocturia, poliuria.

Ha habido reportes poco frecuentes de irritación gastrointestinal y hemorragia gastrointestinal con el uso de otro medicamento en este tipo de formulación de liberación sostenida no deformable, aunque la relación causal con el medicamento no es clara.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

10.1 Inhibidores CYP 3A4

No se ha realizado estudios de interacción *in vivo* con CARDURA XL.

Estudios *in vitro* sugieren que doxazosina es un sustrato de CYP 3A4. Se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante CARDURA XL con un inhibidor potente de la CYP 3A4, tal como atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol [ver *Farmacología Clínica* (13.3)].

10.2 Medicación antihipertensiva

No se ha determinado interacciones farmacodinámicas entre CARDURA XL y medicación antihipertensiva u otros agentes vasodilatadores.

10.3 Inhibidores 5-PDE

La administración concomitante de CARDURA XL con inhibidores 5-PDE puede resultar en efectos aditivos de reducción de la presión arterial y de la hipotensión sintomática [ver *Dosis y Administración* (6.3)].

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen del riesgo

CARDURA XL no está indicado para uso en mujeres y no está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Los datos limitados disponibles con CARDURA XL en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo de defectos importantes durante el nacimiento y abortos espontáneos asociados al fármaco. No se observaron resultados adversos durante el desarrollo en estudios de reproducción animal con administración oral de doxazosina en ratas y conejas preñadas a dosis de hasta 10 y 4 veces, respectivamente, la dosis recomendada de 12 mg/día. El desarrollo postnatal se retrasó en ratas a una dosis de 8 veces la dosis recomendada de 12 mg/día [ver Datos].

Datos

Datos en animales

Se encontró que la radioactividad cruza la placenta luego de la administración oral de doxazosina marcada, a ratas preñadas. Estudios en conejas y ratas preñadas a dosis diarias de hasta 41 y 20 mg/kg, respectivamente (concentraciones plasmáticas del fármaco de 10 y 4 veces, respectivamente, la exposición del ABC humano con una dosis terapéutica de 12 mg/día), realizado durante la organogénesis no ha revelado evidencia de efectos adversos en el desarrollo. Un régimen de dosificación de 82 mg/kg/día en el conejo se asoció con una supervivencia fetal reducida. En los estudios peri- y postnatal en ratas, el desarrollo postnatal a dosis maternas de 40 o 50 mg/kg/día de doxazosina (aproximadamente 8 veces la exposición al ABC humano con una dosis terapéutica de 12 mg/día) se retrasó, evidenciado por la lenta ganancia de peso y ligera aparición tardía de rasgos anatómicos y reflejos.

11.2 Madres en lactancia

Resumen del riesgo

CARDURA XL no está indicado para ser usado en mujeres y no está indicado para el tratamiento de la hipertensión. La doxazosina está presente en la leche humana. No hay información sobre los efectos de CARDURA XL sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche.

11.3 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CARDURA XL en pacientes pediátricos.

11.4 Uso geriátrico

Aparentemente, la incidencia de hipotensión con la administración de CARDURA XL está relacionada con la edad y es más prevalente en pacientes de 70 años de edad o mayores. En estado de equilibrio, se observaron aumentos del 27% en las concentraciones máximas en plasma ($C_{máx}$) y del 34% en el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) en ancianos (>65 años de edad) en comparación con los jóvenes [ver *Farmacología Clínica (13.3)*].

De los 666 pacientes con HPB que recibieron CARDURA XL en los dos estudios de seguridad y eficacia clínica controlados, 325 pacientes (49%) tuvieron 65 años de edad o más. Ciento treinta y seis pacientes tratados con CARDURA XL (20%) fueron > 70 años de edad.

En estos dos estudios, la incidencia acumulada de hipotensión parecía estar relacionada con la edad. La razón de una mayor incidencia de hipotensión en pacientes mayores de 70 años de edad puede estar relacionada con un ligero incremento en la exposición sistémica a la doxazosina [ver *Farmacología Clínica (13.3)*], a una propensión incrementada de ortostasis en los adultos mayores, o a una sensibilidad incrementada a los agentes vasodilatadores en los adultos mayores. La incidencia de hipotensión reportada como un evento adverso fue mayor en pacientes de 70 años de edad o más (4/136; 2.9%), en comparación con los pacientes < 70 años de edad (7/530; 1.3%).

11.5 Insuficiencia hepática

Dado que no existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda la administración en estos pacientes. CARDURA XL debe administrarse con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada [ver *Advertencias y Precauciones (8.6)*, *Farmacología Clínica (13.3)*].

12. SOBREDOSIS

No se han presentado experiencias de sobredosis con CARDURA XL. La experiencia de sobredosis con doxazosina de LI es limitada. Dos adolescentes que tomaron intencionalmente 40 mg de doxazosina de LI con diclofenaco o paracetamol recibieron lavado gástrico con carbón activado y tuvieron recuperaciones completas. Un niño de dos años de edad que ingirió accidentalmente 4 mg de doxazosina de LI recibió lavado gástrico y permaneció normotenso durante el periodo de observación de cinco horas en la sala de emergencias. Un niño de seis meses de edad recibió accidentalmente una tableta molida de 1 mg de doxazosina de LI y se reportó que presentó somnolencia. Una mujer de 32 años de edad con insuficiencia renal crónica, epilepsia y depresión, ingirió intencionalmente 60 mg de doxazosina de LI (concentración sanguínea 0.9 mcg/mL; valores normales en hipertensos = 0.02 mcg/mL); la muerte se atribuyó a la convulsión de tipo gran mal que resultó de la hipotensión. Una mujer de 39 años de edad que ingirió 70 mg de doxazosina de LI, alcohol y Dalmane® (flurazepam) desarrolló hipotensión que respondió a la terapia con fluidos.

La manifestación más probable de sobredosis sería la hipotensión, para la cual el tratamiento normal sería la infusión intravenosa de fluidos, manteniendo al paciente en posición supina, y, en algunas circunstancias, la administración de vasopresores. Debido a que la doxazosina se une extensamente a las proteínas, no se indica la diálisis.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de acción

Los síntomas asociados con hiperplasia prostática benigna (HPB), tales como frecuencia de la micción, nocturia, chorro urinario débil, vacilación y vaciado incompleto están relacionados con dos componentes, anatómico (estático) y funcional (dinámico). El componente estático está relacionado con un incremento en el tamaño de la próstata causado, en parte, por una proliferación de las células del músculo liso en el estroma prostático. Sin embargo, la severidad de los síntomas de HPB y el grado de obstrucción uretral no se correlacionan adecuadamente con el tamaño de la próstata. El componente dinámico de la HPB está asociado con un incremento en el tono del músculo liso en la próstata y cuello vesical. El grado del tono en esta área está mediado por el receptor adrenérgico alfa₁, que está presente en alta densidad en el estroma prostático, cápsula prostática y cuello vesical. El bloqueo del receptor adrenérgico alfa₁ disminuye la resistencia uretral

y puede aliviar los síntomas de HPB y mejorar el flujo urinario. La doxazosina mesilato es un inhibidor selectivo del subtipo α_1 de los receptores alfa adrenérgicos. En la próstata humana, la doxazosina mesilato antagoniza las contracciones inducidas por la fenilefrina (agonista α_1), *in vitro*, y se une con alta afinidad al receptor adrenérgico α_{1A} .

13.2 Farmacodinamia

La administración de CARDURA XL en pacientes con HPB sintomática resultó en una mejora estadísticamente significativa en el índice de flujo urinario máximo.

13.3 Farmacocinética

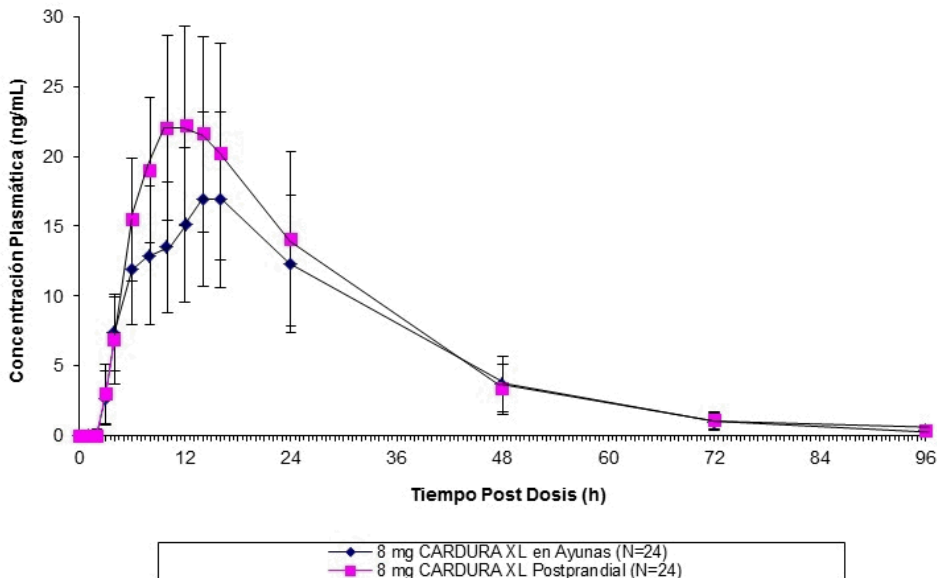
La farmacocinética de CARDURA XL es diferente a la de la doxazosina de liberación inmediata (LI). CARDURA XL proporciona una liberación controlada de doxazosina en un periodo de 24 horas.

Absorción: Los parámetros farmacocinéticos que describen la absorción luego de dosis diarias de 4 y 8 mg de CARDURA XL se muestran en la siguiente Tabla 2. La biodisponibilidad relativa de CARDURA XL comparada con doxazosina LI fue 54% con la dosis de 4 mg y 59% para la dosis de 8 mg.

TABLA 2		
Concentración plasmática promedio (\pm DS) de doxazosina en el estado estacionario en voluntarios sanos: Parámetros farmacocinéticos		
Parámetro	CARDURA XL (4 mg)	CARDURA XL (8 mg)
$C_{m\acute{a}x.}$ (ng/mL)	10.1 \pm 5.6	25.8 \pm 12.1
ABC $_{(0-\infty)}$	183 \pm 85.5	472 \pm 170.8
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	8 \pm 3.7	9 \pm 4.7

Efecto de los alimentos: Como se ilustra en la Figura 1, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x.}$) y el área bajo la curva (ABC) fueron aproximadamente 32% y 18% mayor, respectivamente, luego de que se administrara CARDURA XL en el estado postprandial comparado con la administración en ayunas. Para proporcionar la más consistente exposición, CARDURA XL debe ser administrada con el desayuno [ver *Dosis y Administración (6.1)*].

Figura 1: Concentración Plasmática Media (+SD) de Doxazosina seguida de una dosis oral única de CARDURA XL 8 mg (Postprandial y en ayunas)



Efecto del tiempo de retención GI: Los tiempos de retención GI marcadamente reducidos (p.ej., síndrome del intestino corto) pueden influenciar en la farmacocinética de CARDURA XL y resultar posiblemente en menores concentraciones plasmáticas. Por el contrario, los tiempos de retención GI marcadamente prolongados (p.ej., estreñimiento crónico) pueden incrementar la exposición sistémica a la doxazosina y resultan potencialmente en reacciones adversas incrementadas [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

Distribución: En las concentraciones plasmáticas alcanzadas con las dosis terapéuticas, aproximadamente 98% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo: La doxazosina es metabolizada extensamente en el hígado. Estudios *in vitro* sugieren que la vía principal para la eliminación es mediante la CYP 3A4; sin embargo, el metabolismo por las vías CYP 2D6 y CYP 2C9 también está presente en un grado menor. No se ha realizado estudios *in vivo* de interacción entre medicamentos con CARDURA XL. Aunque se han identificado diversos metabolitos activos de la doxazosina, la farmacocinética de estos metabolitos no ha sido caracterizada [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*].

Excreción: En un estudio de dos sujetos a los que se les administró 2 mg de doxazosina de LI radiomarcada por vía oral y 1 mg por vía intravenosa en dos ocasiones diferentes, aproximadamente 63% de la dosis fue eliminada en las heces y 9% de la dosis se encontró en la orina. En promedio, solamente 4.8% de la dosis fue excretada como medicamento sin modificación en las heces y sólo trazas de la radioactividad total en la orina correspondieron al medicamento sin modificación. La vida media de eliminación aparente de CARDURA XL es 15-19 horas.

Interacciones medicamentosas

No se ha realizado estudios de interacción entre medicamentos *in vivo* para evaluar el efecto de los medicamentos concomitantes sobre la farmacocinética de CARDURA XL o para evaluar el efecto de CARDURA XL sobre la farmacocinética de otros medicamentos. Los estudios *in vitro* sugieren que la doxazosina es un sustrato del CYP 3A4. Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente CARDURA XL con un fuerte inhibidor de la CYP 3A4, como atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol.

En un estudio clínico controlado por placebo en voluntarios normales, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina de LI el día 1 de un régimen de cuatro días de cimetidina (400 mg dos veces al día) tuvo como resultado un incremento del 10% en el ABC medio de doxazosina, un incremento del 6% en la $C_{\text{máx}}$ media de doxazosina y ningún cambio significativo en la vida media promedio de doxazosina. En base a las diferencias en la dosis y formulación, se desconoce la aplicabilidad de estos resultados para CARDURA XL. A excepción de esto, no se ha determinado la interacción potencial con otros inhibidores o sustratos de las enzimas CYP. No se ha determinado las interacciones farmacodinámicas entre CARDURA XL y los medicamentos antihipertensivos u otros agentes vasodilatadores. Finalmente, los medicamentos que reducen la motilidad gastrointestinal y que conducen a tiempos de retención GI marcadamente prolongados (p.ej., agentes anticolinérgicos) pueden incrementar la exposición sistémica a la doxazosina.

Uso en Poblaciones Específicas

Geriátrico: En un estudio se evaluó los efectos de la edad en la farmacocinética de CARDURA XL, se observaron incrementos de 27% en las concentraciones plasmáticas máximas $C_{\text{máx}}$ y 34% en el área bajo la curva ABC, en estado de equilibrio, en adultos mayores (>65 años de edad) comparados con los jóvenes [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.4)*].

Insuficiencia Hepática: La administración de una dosis única de 2 mg de doxazosina de LI en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase Child-Pugh A) mostró un incremento del 40% en la exposición a la doxazosina, comparado con pacientes sin insuficiencia hepática. No se ha realizado estudios para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de CARDURA XL. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. CARDURA XL debe administrarse con precaución a los pacientes con evidencia de función hepática leve o moderadamente alterada o en pacientes que reciben medicamentos que se sabe tienen influencia sobre el metabolismo hepático.

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis y Mutagénesis: El mesilato de doxazosina no fue carcinogénico en ratas o ratones cuando se administraba diariamente durante 2 años a dosis de hasta 40 mg/kg/día o 120 mg/kg/día, respectivamente. Las exposiciones a fármacos sistémicos, medidos por ABC, fueron aproximadamente 34 veces en ratas y 16 veces en ratones por encima de las exposiciones a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 8 mg de CARDURA XL.

Doxazosina base no fue mutagénica en los ensayos *in vitro* en bacterias Ames, el ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos o el ensayo de linfoma de ratón. La doxazosina no resultó clastogénica en el ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*. No se ha evaluado la genotoxicidad del mesilato de doxazosina.

Fertilidad en machos: Los estudios en ratas, después de la administración oral de doxazosina base, mostraron una reducción de la fertilidad en machos, que fue reversible después de dos semanas de terminado el tratamiento, durante la exposición de doxazosina base 13 veces superior a la exposición humana (ABC) en la DMRH de 8 mg con CARDURA XL. No se han reportado efectos de la doxazosina sobre la fertilidad masculina en humanos.

14.2 Toxicología y Farmacología Animal

Los estudios en ratas Sprague-Dawley después de 6, 12 y 18 meses y en ratones CD-1 después de 18 meses de administración en la dieta, mostró un aumento en la incidencia de necrosis miocárdica o fibrosis durante la exposición a doxazosina base 26 veces superior a la exposición humana (ABC) en la DMRH de 8 mg con CARDURA XL. No se observó cardiotoxicidad en perros o en ratas Wistar después de 12 meses de dosificación oral durante exposiciones con doxazosina base de 65 y 85 veces, respectivamente, por encima de la exposición humana ($C_{\text{máx}}$) en la DMRH de 8 mg con CARDURA XL. No hay evidencia de que se produzcan lesiones similares en humanos.

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de excipientes

Pigmento rojo 101; Pigmento rojo 102; pigmento Marrón 6; Pigmento Marrón 7, Óxido de polietileno, Hipromelosa, Alcohol etílico desnaturalizado, Estearato de magnesio, Cloruro de sodio, Acetato de celulosa, Polietilenglicol (E-3350), Acetona, Agua purificada, Opacode negro S-1-17823 y Alcohol Isopropílico.

15.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

15.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

15.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

15.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón por 14 tabletas de liberación modificada en blíster de Aluminio/Aluminio.

15.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_USPI_27Feb2017_v2