



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2308

BUENOS AIRES, 19 MAR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017890-14-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto CARDURA / MESILATO DE DOXAZOSINA, forma farmacéutica y concentración: TABLETAS, MESILATO DE DOXAZOSINA 1 mg; MESILATO DE DOXAZOSINA 2 mg; MESILATO DE DOXAZOSINA 4 mg, autorizado por el Certificado N° 38.972.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 77 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **2308**

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 44 a 67, desglosando de fojas 44 a 51, para la Especialidad Medicinal denominada CARDURA / MESILATO DE DOXAZOSINA, forma farmacéutica y concentración: TABLETAS, MESILATO DE DOXAZOSINA 1 mg; MESILATO DE DOXAZOSINA 2 mg; MESILATO DE DOXAZOSINA 4 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.972 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-017890-14-0

DISPOSICIÓN Nº

2308

nc

2

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

15

PROYECTO DE PROSPECTO

CARDURA

19 MAR 2010

MESILATO DE DOXAZOSINA

Tabletas 1 mg - 2 mg - 4 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada tableta contiene:	CARDURA 1 mg	CARDURA 2 mg	CARDURA 4 mg
Mesilato de doxazosina (como base)	1,000 mg	2,000 mg	4,000 mg
Celulosa microcristalina	76,387 mg	75,170 mg	150,350 mg
Lactosa	40,000 mg	40,000 mg	80,000 mg
Glicolato de almidón sódico	1,200 mg	1,200 mg	2,400 mg
Estearato de magnesio	1,080 mg	1,080 mg	2,160 mg
Lauril sulfato de sodio	0,120 mg	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.

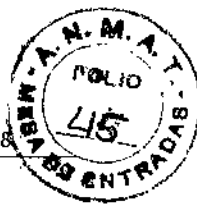
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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.

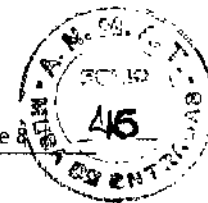
Además, los pacientes que recibieron CARDURA presentaron menos casos nuevos de disfunción eréctil que los pacientes tratados con otros agentes antihipertensivos.

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.


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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 horas.

Biotransformación/ 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. La doxazosina es metabolizada extensamente, con menos del 5% excretado como droga sin cambios.

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

Existe sólo información limitada en pacientes con deterioro hepático y sobre los efectos de drogas que tienen influencia sobre el metabolismo hepático (ej. cimetidina). 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).

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

La doxazosina es metabolizada primariamente mediante O-desmetilación e hidroxilación.

Datos de Seguridad Preclínica

Datos preclínicos de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad y tolerancia gastrointestinal basados en estudios convencionales en animales, no revelaron peligro especial en humanos (ver Embarazo y Lactancia).

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

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Aporerada Legal

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:




Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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

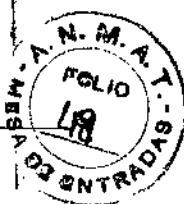
Se informaron erecciones prolongadas y priapismo con los alfa-1 bloqueantes incluso con la doxazosina en la experiencia posterior a la comercialización. En caso de que una erección persista por más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica de inmediato. Si el priapismo no se trata inmediatamente,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

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).

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.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



En un ensayo clínico randomizado, 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. Los estudios en animales han demostrado que la doxazosina se acumula en la leche materna.

Como no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en período 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 solo 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:

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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, precordialgia, angor pectoris, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y arritmias cardíacas.

Pfizer S.R.L.
Verónica Pauta Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura inferior a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No administrar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

CARDURA 1 mg: Envases que contienen 10 tabletas.

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: 24/Sep/2014


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal