

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA® Comprimidos 1 mg

CARDURA® Comprimidos 2 mg

CARDURA® Comprimidos 4 mg

(Mesilato de Doxazosina)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARDURA®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Doxazosina

Los comprimidos contienen sal de mesilato de doxazosina equivalente a 1 mg, 2 mg y 4 mg de doxazosina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Hipertensión arterial (HTA)

Doxazosina está indicada en el tratamiento de la hipertensión y puede ser utilizado como agente inicial para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes.¹⁴ En pacientes que no están adecuadamente controlados con un solo agente antihipertensivo, doxazosina puede ser usada en combinación con otro agente como diurético tiazídico, un beta bloqueador,¹⁰ un antagonista de calcio o cualquier inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

Doxazosina está indicada para el tratamiento de la obstrucción del flujo urinario y de los síntomas asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB). La doxazosina puede utilizarse en pacientes con HPB tanto hipertensos como normotensos. Mientras que los cambios en la presión arterial en pacientes normotensos con HPB son clínicamente insignificantes,¹ los pacientes que presentan tanto hipertensión como HPB han sido eficazmente tratados, utilizando doxazosina como tratamiento único.⁵⁷

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

4.2 Posología y método de administración

Doxazosina puede administrarse tanto en la mañana como en la noche.²

Hipertensión arterial (HTA)

El rango de dosificación total de doxazosina es de 1 mg a 16 mg diarios. Se recomienda que la terapia se inicie con 1mg una vez al día durante 1 o 2 semanas.

La dosis puede incrementarse posteriormente a 2 mg una vez al día por un período adicional de 1 o 2 semanas. Si es necesario la dosificación diaria puede ser posteriormente incrementada gradualmente en intervalos similares a 4 mg, 8 mg y 16 mg según lo determinado por la respuesta del paciente para lograr la reducción deseada en la presión arterial.^{11,27} La dosis usual es de 2 mg a 4 mg una vez al día.

Hiperplasia Prostática Benigna

La dosis inicial recomendada de doxazosina es de 1 mg una vez al día para minimizar el potencial de hipotensión postural y/o síncope (ver sección 4.4 Advertencias especiales y Precauciones especiales de uso). Dependiendo de las características urodinámicas individuales de los pacientes y de la sintomatología atribuible a la hiperplasia prostática benigna, la dosis podrá aumentarse a 2 mg y posteriormente a 4 mg hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 8 mg. El periodo recomendado para hacer los incrementos en la dosis es de una a dos semanas. La dosis habitual recomendada es de 2 mg a 4 mg una vez al día.

Uso en ancianos

Se recomienda el uso de la dosis normal para adultos.⁷

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Puesto que no existen cambios en la farmacocinética de doxazosina en los pacientes con insuficiencia renal, no existe evidencia de que ésta agrave la insuficiencia renal preexistente, pueden usarse las dosis habituales en estos pacientes.^{54,55,56,61}

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Ver sección 4.4 Advertencias especiales y Precauciones especiales de uso.

Uso en niños

No se tiene experiencia disponible acerca del uso de doxazosina en niños.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

4.3 Contraindicaciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

Cardura comprimidos (Doxazosina) está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las quinazolininas, doxazosina, o a cualquiera de sus excipientes.

4.4 Advertencias especiales y Precauciones especiales de uso*Hipotensión Postural / Síncope*

Tal como sucede con todos los alfa-bloqueadores, un muy pequeño porcentaje de pacientes han experimentado hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad, o raramente pérdida de la conciencia (síncope), particularmente al comienzo de la terapia (ver sección 4.2 Posología y método de administración). Al momento de instituir un tratamiento con cualquier alfa-bloqueador eficaz, se deberá aconsejar al paciente sobre cómo evitar aquellos síntomas resultantes de la hipotensión postural y las medidas a tomar en caso de que éstos se presenten. También se le deberá advertir que debe evitar situaciones que puedan causarle lesiones en el evento en que aparezcan mareos y debilidad durante la iniciación del tratamiento con doxazosina.⁹⁶

Uso con inhibidores Fosfodiesterasa de tipo 5

En algunos pacientes la administración concomitante de doxazosina con un inhibidor Fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) debe de ser usada con precaución ya que puede provocar hipotensión sintomática.¹⁰⁴

Insuficiencia hepática

Al igual que con otros medicamentos que se metabolizan completamente en el hígado, doxazosina deberá administrarse con precaución en pacientes en los que haya evidencia de insuficiencia hepática (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).³

Síndrome del iris flácido intraoperatorio

Se ha observado un síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS), una variante del síndrome de la pupila pequeña, durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con alfa₁-bloqueadores. Debido a que el IFIS puede resultar en un aumento de las complicaciones del procedimiento durante la operación, antes de la cirugía, el cirujano oftalmológico debería estar en conocimiento del uso de alfa-bloqueadores en la actualidad o en el pasado.^{106,107}

Priapismo

Las erecciones prolongadas y priapismo se han reportado con alfa₁-bloqueadores, incluyendo doxazosina en la experiencia post-comercialización. En el caso de una erección que persiste más de 4 horas, el paciente debe buscar ayuda médica de inmediato. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podría dar lugar a daños en los tejidos del pene y pérdida permanente de la potencia.¹⁰⁸

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

Uso con inhibidores de PDE-5

En algunos pacientes la administración concomitante de doxazosina con un inhibidor PDE-5 puede provocar hipotensión sintomática.

(Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso – Uso con inhibidores de Fosfodiesterasa de tipo 5).¹⁰⁴

Los inhibidores de CYP3A4

Los estudios *in vitro* sugieren que la doxazosina es un sustrato del CYP 3A4. Se debe tener precaución cuando se administre concomitante doxazosina con un fuerte inhibidor de CYP 3A4, tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol (ver sección **5.2** Propiedades farmacocinéticas).¹⁰⁹

Otras

La mayor parte (98%) de la concentración plasmática de la doxazosina está unida a las proteínas.²³ 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.²⁴ En la experiencia clínica doxazosina se ha administrado sin ninguna interacción adversa con otros medicamentos como: diuréticos tiazídicos, furosemida, bloqueadores beta, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos o anticoagulantes.^{14,25}

En un estudio clínico abierto, aleatorizado, controlado con placebo en 22 hombres sanos voluntarios, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina en el Día 1 de un régimen de 4 días de cimetidina oral (400 mg dos veces al día) resultó en un incremento del 10% en el promedio de ABC (área bajo la curva) de doxazosina, y ningún cambio estadísticamente significativo en el promedio de C_{max} y la vida media de doxazosina. El incremento del 10% del promedio de ABC para doxazosina con cimetidina está entre la variación interindividual (27%) del promedio de ABC para doxazosina con placebo.⁹⁷

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Aunque no se reportaron efectos teratogénicos en animales sometidos a prueba con doxazosina,²² se observó una reducida sobrevivencia fetal en animales a dosis extremadamente altas. Tales dosis eran aproximadamente unas 300 veces mayores a la dosis máxima recomendada para humanos.

Solamente en un caso se reportó la presencia de la doxazosina en la leche materna humana y estudios en animales han mostrado que la doxazosina se acumula en la leche materna (ver sección 5.3 Datos de Seguridad preclínica).^{60, 110}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

Debido a que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en período de lactancia, no ha sido posible establecer aún la seguridad en cuanto al uso de doxazosina durante el embarazo y la lactancia. Por lo anterior, el uso de doxazosina durante el embarazo y la lactancia deberá hacerse sólo cuando en opinión del médico, los beneficios potenciales sobrepasen el riesgo.

4.7 Efectos sobre la capacidad de manejar y usar maquinarias

La capacidad para manejar vehículos de motor u operar maquinaria puede verse afectada especialmente al inicio del tratamiento.

4.8 Reacciones adversas*Hipertensión*

En los estudios clínicos controlados, las reacciones más comúnmente asociadas al tratamiento con doxazosina fueron de tipo postural (rara vez asociada con síncope) o efectos inespecíficos como:

- Desórdenes del Oído y Laberinto: vértigo.^{14,26}
- Desórdenes Gastrointestinales: náusea.⁵³
- Desórdenes Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: astenia^{14,26}, edema^{14,26}, fatiga^{14,26}, malestar general^{14,26}.
- Desórdenes del Sistema Nervioso: mareo^{14,26}, cefalea^{14,26}, mareo postural^{14,26}, somnolencia⁵³, síncope.²⁶
- Desórdenes Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: rinitis.⁵³

Hiperplasia Prostática Benigna

Las experiencias procedentes de trabajos clínicos controlados en HPB indican un perfil de eventos adversos similar al observado en hipertensión.

En la fase de post comercialización del producto, se han reportado los siguientes eventos adversos:

- Desórdenes Sanguíneos y Linfáticos: leucopenia⁵⁸, trombocitopenia⁵⁸.
- Desórdenes del Oído y Laberinto: tinnitus⁹⁰.
- Desórdenes Oculares: visión borrosa³⁷, IFIS (síndrome del iris flácido intraoperatorio) (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

uso).^{106,107}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

-
- Desórdenes Gastrointestinales: dolor abdominal²⁸, constipación⁷⁴, diarrea²⁸, dispepsia⁷⁵, flatulencia⁷⁶, resequedad de boca⁶⁴ y vómito²⁸.
 - Desórdenes Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: dolor⁶⁷.
 - Desórdenes Hepatobiliares: colestasis⁵⁹, hepatitis⁵⁹, ictericia³⁵.
 - Desórdenes del Sistema Inmunológico: reacciones alérgicas⁶⁵.

 - Investigaciones: resultados anormales en las pruebas de función hepática⁵⁹, aumento de peso⁶⁸.
 - Nutrición y Metabolismo: anorexia⁸¹.

 - Desórdenes Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: artralgia⁷⁷, dolor de espalda⁹⁸, calambres musculares⁷⁸, debilidad muscular⁷⁹, mialgia⁸⁰.
 - Desórdenes del Sistema Nervioso: hipoestesia⁷¹, parestesia⁷², temblor³⁰.

 - Desórdenes Psiquiátricos: agitación²⁹, ansiedad⁸², depresión⁸³, insomnio⁸⁴, nerviosismo⁸⁵.
 - Desórdenes Renales y Urinarios: disuria⁹¹, hematuria⁵⁸, desórdenes de la micción⁹², frecuencia de la micción⁹³, nocturia⁹⁴, poliuria¹⁰⁰, incontinencia urinaria⁵³.

 - Desórdenes del Sistema Reproductivo y Mamario: ginecomastia⁷³, impotencia³¹, priapismo³⁸, eyaculación retrógrada¹⁰⁵.

 - Desórdenes Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: agravación del broncoespasmo⁸⁶, tos⁸⁷, disnea⁸⁸, epistaxis³⁶.

 - Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo: alopecia⁸⁹, prurito³³, púrpura³⁴, erupción cutánea³², urticaria⁹⁹.

 - Desórdenes Vasculares: bochornos⁶⁶, hipotensión⁶⁹, hipotensión postural⁷⁰.
- Los siguientes eventos adversos adicionales se han informado durante la experiencia de comercialización entre pacientes tratados por hipertensión, sin embargo, estos no son distinguibles de los síntomas que podrían presentarse en ausencia a la exposición a doxazosina⁹⁵: taquicardia, palpitaciones, dolor de pecho, angina pectoris, infarto al miocardio, accidentes cerebro-vasculares y arritmias cardíacas.⁵³

4.9 Sobredosis

Si la sobredosis produjera hipotensión, el paciente deberá ser colocado inmediatamente en posición supina, con la cabeza hacia abajo. En casos particulares, se podrán llevar a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

cabo otras medidas de soporte, si éstas se consideran apropiadas. Puesto que la doxazosina se une en forma extensa a las proteínas, no está indicada la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Hipertensión arterial (HTA)

La administración de doxazosina a pacientes hipertensos causa una reducción clínicamente significativa en la presión arterial⁸ como resultado a una reducción en la resistencia vascular sistémica⁹. Se piensa que este efecto resulta del bloqueo selectivo de los adrenoreceptores alfa 1 ubicados en la vasculatura⁴. Con la dosificación de una vez al día, las reducciones clínicamente significativas de la presión arterial están presentes durante todo el día y a las 24 horas post – dosis¹⁰. Una reducción gradual en la presión sanguínea ocurre¹¹ con una reducción máxima que usualmente ocurre 2 a 6 horas después de dosis¹². En pacientes con hipertensión, las presiones arteriales durante el tratamiento con doxazosina son similares tanto en la posición supina como de pie.⁸ A diferencia de los agentes bloqueadores no selectivos del adrenoreceptor alfa, no se ha observado tolerancia en la administración a largo plazo de doxazosina. Las elevaciones en la actividad de la renina plasmática¹³ y la taquicardia¹⁴ son poco frecuentes en la terapia de mantención.

Doxazosina produce efectos favorables en los lípidos sanguíneos, con un significativo incremento en la tasa de lipoproteína de alta densidad (HDL)/colesterol total¹⁵ y reducciones significativas en los triglicéridos totales y el colesterol total^{16,17}. Por lo tanto confiere una ventaja sobre los diuréticos y agentes bloqueadores del adrenoceptor beta los cuales afectan adversamente estos parámetros.¹⁵ Basado en la asociación establecida de la hipertensión y los lípidos sanguíneos con la cardiopatía coronaria, los efectos favorables de la terapia con doxazosina tanto en la presión arterial como en los lípidos indican una reducción en el riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria.¹⁸

Se ha demostrado que el tratamiento con doxazosina resulta en la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, inhibición de la agregación plaquetaria y un incremento en la capacidad activadora del plasminógeno.^{47,48,49,50,51} Adicionalmente, doxazosina mejora la sensibilidad insulínica en pacientes que presentan deterioro.⁵²

Doxazosina ha demostrado estar libre de efectos adversos metabólicos y es adecuado para ser utilizado en pacientes con asma¹⁹, diabetes²⁰, disfunción ventricular izquierda, gota.²¹

Un estudio *in vitro* ha demostrado las propiedades antioxidantes de los metabolitos hidroxilados 6' y 7' de doxazosina a concentraciones de 5 micromolar.⁴⁶

En un trabajo clínico controlado en pacientes hipertensos, el tratamiento con doxazosina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

estuvo asociado con una mejoría en la disfunción eréctil. Además, los pacientes que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

habían recibido doxazosina informaron menos casos de disfunción eréctil que aquellos que recibieron otros agentes antihipertensores.³⁹

Hiperplasia Prostática Benigna

La administración de doxazosina a pacientes con HPB sintomático resultó en una significativa mejoría en la dinámica urinaria y los síntomas. Se piensa que el efecto en HPB resulta del bloqueo selectivo de los adrenoreceptores alfa ubicados en el estroma muscular y cápsula prostática y cuello de la vejiga.^{40,41}

Doxazosina ha demostrado ser un efectivo bloqueador del subtipo 1A del adrenoreceptor alfa-1, el cual es responsable de más del 70% de los subtipos en la próstata. Esto explica su acción en los pacientes con HPB.⁴²

Doxazosina ha demostrado poseer una eficacia sostenida y seguridad en el tratamiento a largo plazo del HPB (hasta 48 meses).^{43,44,45}

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico es un referente terapéutico para Doxazosina.

Absorción

Después de la administración por vía oral a dosis terapéuticas, la doxazosina se absorbe bien, observándose las concentraciones séricas máximas alrededor de las dos horas.⁵

Biotransformación/eliminación

La eliminación plasmática es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de 22 horas, lo que permite su administración una vez al día⁶. Doxazosina se metaboliza extensamente, excretándose menos del 5% como fármaco intacto.⁵

Los estudios de farmacocinética en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal, no han mostrado alteraciones significativas en comparación con pacientes con función renal normal.⁶¹

Existen solamente datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática, así como a los efectos de aquellos medicamentos de los cuales se sabe alteran el metabolismo hepático (por ejemplo, cimetidina). En un estudio clínico efectuado en 12 individuos con insuficiencia hepática moderada, la administración de una dosis única de doxazosina dio como resultado un incremento en el ABC (área bajo la curva) del 43% y una disminución en la eliminación oral aparente del 40%³. El uso de doxazosina en pacientes con insuficiencia hepática debe llevarse a cabo con precaución, al igual que con cualquier medicamento que es metabolizado totalmente por el hígado (ver sección

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

4.4. Advertencias especiales y Precauciones especiales de uso).³

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

Aproximadamente el 98% del doxazosina se une a las proteínas del plasma.^{62,23}

La doxazosina se metaboliza fundamentalmente por O-desmetilación e hidroxilación.⁶³ La doxazosina se metaboliza principalmente en el hígado. Los estudios *in vitro* sugieren que la vía principal de eliminación es por vía del CYP 3A4; sin embargo las vías metabólicas por CYP 2D6 y CYP 2C9 también participan para la eliminación, pero en menor medida.^{109,110}

5.3 Datos de Seguridad preclínica

*Carcinogénesis*¹⁰¹

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

*Mutagénesis*¹⁰²

Estudios mutagénicos no revelaron efectos relacionados con el fármaco o el metabolito tanto en niveles cromosomales como subcromosomales.

*Desórdenes en la Fertilidad*¹⁰³

Estudios en ratas mostraron una reducción en la fertilidad en los machos tratados con doxazosina en dosis orales de 20 mg/kg/día (pero no 5 ni 10 mg/kg/día), de casi 4 veces la ABC humana con una dosis de 12mg/día. Este efecto fue reversible en 2 semanas de haber dejado el tratamiento. No hubo ningún reporte de cualquier efecto de 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 la doxazosina se acumula en la leche materna de rata, con un máximo de concentración de alrededor de 20 veces mayor que la concentración del plasma materno.¹¹⁰

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Los comprimidos de Doxazosina mesilato incluyen los siguientes excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa, Glicolato sódico de almidón, Estearato de magnesio, Laurilsulfato de sodio c.s.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

6.2 Incompatibilidades

Ninguna.

6.3 Período de eficacia

60 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impresa, debidamente sellado, que contiene blister de PVC/PVDC transparente, con respaldo de aluminio impreso, con 1 a 50 comprimidos, más folleto de información al paciente en su interior.

Para mayor información, se puede contactar con :

Pfizer Chile S.A. Depto.

Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago. Fono:

2-22412035

Documento referencia utilizado para la actualización; CDS Versión 9.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

REFERENCES

1. Kaplan SA et al. Doxazosin in Physiologically and pharmacologically normotensive men with benign prostate hyperplasia: a study of safety and efficacy. *Urology* 1995; 46; 512-517.
2. Kirby RS, Doxazosin: safety relative to other medical therapies for benign prostate hyperplasia.. *European Journal of Urology* 1996; 29 (suppl. 1): 24-30.
3. Pfizer Final Study Report: Comparative Single Dose Pharmacokinetics of Doxazosin in Healthy and Hepatically Impaired Volunteers. Study Nos. 93-S-0504, 93-S-0057, August 1, 1995.
4. Singleton W. , Saxton CAPD, Hernandez J. et al. Postjunctional selectivity of alpha-Blockade with Prazosin, Trimazosin, and UK-33,274 in Man. *J. Cardiovascl Pharmacol.*1982; 4: S 145-S151.
5. Doxazosin NDA # 19, 668 Vol 2.1 F. p. 124-45, Table F2.
6. Doxazosin Mesylate tablets. Package to support change in the June IPD to half-life of 22 hours.
7. Doxazosin NDA 19,668. Vol. 5.5 Protocol 216. p. 1837-46.
8. Hayduk K. Efficacy and Safety of doxazosin in hypertension therapy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 35G-39G.
9. Lund-Johansen P. , Omvic P. , Haughland H. Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin. *Br J Clin Pharmac.* 1986;21:45S-54S.
10. Doxazosin NDA #19-668. Vol. 7.65. Integrated summary of effectiveness. P. 25556.
11. Doxazosin NDA # 19-668 . Vol. 7.65. Integrated summary of effectiveness p.25571 Figures G .3.2- G 3.g.
12. Vincent J. , Elliot HL, Meredith PA. Doxazosin, An alpha 1- adrenoceptor antagonist: Pharmacokinetics and Concentration – Effect Relationship in Man. *British Journal of Pharmac.* 1983;15:719-25.
13. Doxazosin NDA # 19, 668. Vol 7.8 Protocol 108 p. 2788.
14. Rosenthal J. A. Multicenter trial of Doxazosin in West Germany. *Am J Cardiol.* 1987;59:40G-45G.
15. Pool J. L. Plasma Lipid lowering effects of doxazosin, a new selective Alpha 1 adrenergic inhibitor for systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;59:46G-50G.
16. Doxazosin NDA #19-668. Summary Volume, p.259.
17. Doxazosin NDA #19-668. Vol. 7.14-15 Study # 106 p. 5293.
18. Wilson PWF, Castelli WP, Kennel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham heart study) . *Am J Cardiol.* 1987;59:91G-4G.
19. Doxazosin NDA #19-668. Vol. 7.65. Integrated Summary of safety p. 25638.
20. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 7.65. Integrated Summary of safety p. 25638.
21. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 7.65. Integrated Summary of safety. p.25642.
22. Doxazosin NDA #19-668. Vol. 2.1 Section E.2. p.98.
23. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 2.1. Non clinical pharmacology and toxicology p.112.
24. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 5.7 Section 5f. Human Bioavailability and pharmacokinetics (Appendix). p.3109-13.
25. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 7.65 Integrated Summary of safety p. 25644.
26. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 7.65 Integrated summary of safety. p. 25603.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

-
27. Doxazosin IRD. June 1968. Vol. 6. Subject characteristics and dosage p.20-3.
 28. Doxazosin and Abdominal Events, Pfizer Safety Database Report, March 24, 1997
 29. Doxazosin and Agitation, Pfizer Safety Database Report, March 24, 1997
 30. Doxazosin and Tremor, Pfizer Safety Database Report, March 24, 1997
 31. Doxazosin and Impotence, Pfizer Safety Database Report, March 24, 1997
 32. Doxazosin and Rash, Pfizer Safety Database Report, March 24, 1997
 33. Doxazosin and Pruritis, Pfizer Safety Database Report, March 24, 1997
 34. Doxazosin and Purpura, Pfizer Safety Database Report, March 24, 1997
 35. Doxazosin and Liver/Biliary Events, Pfizer Safety Database Report, March 24, 1997
 36. Doxazosin and Epistaxis, Pfizer Safety Database Report, March 24, 1998
 37. Doxazosin and Blurred Vision, Pfizer Safety Database Report, March 24, 1997
 38. Alpha 1 – Blockers and Priapism, Pfizer Safety Database Report, July 25, 1996.
 39. Grimm R.H. et al. Incidence and disappearance of erectile problems in men treated for stage 1 hypertension: the treatment of mild hypertension study (TOHMS). *Journal of Urology* 1996; 155 (5) 469A (# 634).
 40. Hatano A. et al. The Alpha-adrenoreceptor antagonist properties of the enantiomers of doxazosin in the human prostate, adenoma and cloned human alpha- 1-subtypes. *Journal of Urology* 1996; 155 (5): 534A (#895).
 41. Lepor H. et al. Binding and functional properties of doxazosin in the human prostate adenoma and canine brain. *The Prostate* 1990; 16:29-38.
 42. Kenny B. et al. Alpha-1-adrenoceptor antagonists as treatments for benign prostatic hyperplasia. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1995; 4 (10): 915-923.
 43. Fawzy A et al., Long-term (4 year) efficacy of doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology* 1996; 155 (5) 573A (#1051).
 44. Lepor H. Long-term efficacy and safety of doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology* 1995; 153: 273A (#180).
 45. Lepor H. et al. Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: long term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. *Journal of Urology*. 1997; 157: 525-530.
 46. Chait A et al. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation in vitro by the 6- and 7- hydroxy-metabolites of doxazosin, an alpha-1-adrenergic antihypertensive agent. *American Journal of Hypertension* 1994; (2): 159-167.
 47. Hernandez R. et al. Evidence of antiplatelet aggregation action of doxazosin in patients with hypertension: An ex vivo study. *American Heart Journal* 1991; 121(1): 395-401.
 48. Hernandez R. et al. The effect of doxazosin on platelet aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension: An in vitro study. *American Heart Journal* 1991; 121(1): 389-394.
 49. Monsalve P. et al. Echocardiographic assessment of doxazosin on left ventricular mass in patients with essential hypertension. *American Heart Journal* 1991 121 (1): 356-361.
 50. Corral J. et al. Doxazosin in the treatment of mild or moderate essential hypertension: An echocardiographic study. *Am Heart Journal* 1991; 121(1): 352-356.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

-
51. Jansson J. et al. Effects of doxazosin and atenolol on the fibrinolytic system in patients with hypertension and elevated serum cholesterol. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1991; 40: 321-326
 52. Huupponen, R. et al. Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992; 43: 365-368.
 53. NDA #19-668 and data on file
 54. Miura Y. et al. An evaluation of the efficacy and safety of doxazosin in hypertension associated with renal dysfunction. *American Heart Journal* 1991; 121(1): 381-388.
 55. Anderton J. et al. An evaluation of the efficacy and safety of doxazosin in the treatment of hypertension associated with renal insufficiency. *Journal of Human Hypertension* 1990; 4(3) 52-57.
 56. Bartels A. et al. Doxazosin in the treatment of patients with mild or moderate hypertension and mild or moderate renal insufficiency. *American Heart Journal* 1988; 6 (2) 1772-1777.
 57. NDA for BPH and IRD
 58. Doxazosin and Hematological Events, Pfizer Safety Database Report, July 10, 1998
 59. Doxazosin and Hepatic Events, Pfizer Safety Database Report, June 23, 1998
 60. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 2.1 Summary Section E.3. p.110 & Vol. 4.8 Section 4.g p.3027.
 61. Carlson RV et al. Pharmacokinetics and effect on blood pressure of doxazosin in normal subjects and patients with renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1986, 40: 561- 566.
 62. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 5.1 Section A, p. 1B.
 63. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 5.1 Section A, p. 2.
 64. Worldwide Labeling Safety Report: Mouth Dry and Doxazosin 30Jun99
 65. Worldwide Labeling Safety Report: Allergic Reaction and Doxazosin 30Jun99
 66. Worldwide Labeling Safety Report: Hot Flushes and Doxazosin 30Jun99
 67. Worldwide Labeling Safety Report: Pain and Doxazosin 30Jun99
 68. Worldwide Labeling Safety Report: Weight Increase and Doxazosin 30Jun99
 69. Worldwide Labeling Safety Report: Hypotension and Doxazosin 30Jun99
 70. Worldwide Labeling Safety Report: Hypotension Postural and Doxazosin 30Jun99
 71. Worldwide Labeling Safety Report: Hypoesthesia and Doxazosin 30Jun99
 72. Worldwide Labeling Safety Report: Paresthesia and Doxazosin 30Jun99
 73. Worldwide Labeling Safety Report: Gynecomastia and Doxazosin 30Jun99
 74. Worldwide Labeling Safety Report: Constipation and Doxazosin 30Jun99
 75. Worldwide Labeling Safety Report: Dyspepsia and Doxazosin 30Jun99
 76. Worldwide Labeling Safety Report: Flatulence and Doxazosin 30Jun99
 77. Worldwide Labeling Safety Report: Arthralgia and Doxazosin 30Jun99
 78. Worldwide Labeling Safety Report: Muscle Cramps and Doxazosin 30Jun99
 79. Worldwide Labeling Safety Report: Muscle Weakness and Doxazosin 30Jun99
 80. Worldwide Labeling Safety Report: Myalgia and Doxazosin 30Jun99
 81. Worldwide Labeling Safety Report: Anorexia and Doxazosin 30Jun99
 82. Worldwide Labeling Safety Report: Anxiety and Doxazosin 30Jun99
-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARDURA COMPRIMIDOS 2 mg

-
83. Worldwide Labeling Safety Report: Depression and Doxazosin 30Jun99
 84. Worldwide Labeling Safety Report: Insomnia and Doxazosin 30Jun99
 85. Worldwide Labeling Safety Report: Nervousness and Doxazosin 30Jun99
 86. Worldwide Labeling Safety Report: Bronchospasm Aggravated and Doxazosin 30Jun99
 87. Worldwide Labeling Safety Report: Coughing and Doxazosin 30Jun99
 88. Worldwide Labeling Safety Report: Dyspnea and Doxazosin 30Jun99
 89. Worldwide Labeling Safety Report: Alopecia and Doxazosin 30Jun99
 90. Worldwide Labeling Safety Report: Tinnitus and Doxazosin 30Jun99
 91. Worldwide Labeling Safety Report: Dysuria and Doxazosin 30Jun99
 92. Worldwide Labeling Safety Report: Micturition Disorder and Doxazosin 30Jun99
 93. Worldwide Labeling Safety Report: Micturition Frequency and Doxazosin 30Jun99
 94. Worldwide Labeling Safety Report: Nocturia and Doxazosin 30Jun99
 95. Worldwide Labeling Safety Report: Bradycardia and Doxazosin 30Jun99
 96. Rhode S, Zhang T, Aggarwal R. Doxazosin and Doxazosin GITS: Syncope, Postural Hypotension, Accidental Fall, and Accidental Injury. 15November2000
 97. Final Study Report: Protocol 035-011. Phase I Study to Assess the Potential of Cimetidine to Alter the Disposition of Doxazosin in Healthy Volunteers 02October1991
 98. Worldwide Labeling Safety Report: Back Pain and Doxazosin 08May2001
 99. Worldwide Labeling Safety Report: Urticaria and Doxazosin 08May2001
 100. Worldwide Labeling Safety Report: Polyuria and Doxazosin 08May2001
 101. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 4.4-4.5 "Two Year Toxicity Study in Rats" (Protocol #81042 and #81074) p.1553.
 102. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 4.7 "Genetic Toxicology Report and Addendum: Mammalian Cell Point Mutation Assays" p.2668.
 103. Doxazosin NDA #19-668 Vol. 4.7 "Male Fertility Study In Rats by the Oral Route"(Protocol # 80097) p.2738.
 104. Bell, D. Co-administration of Doxazosin with PDE-5 Inhibitor Clinical Expert Report. Pfizer Inc, July 15, 2004
 105. Nicoletta, S. DOXAZOSIN AND RETROGRADE EJACULATION AND RELATED EVENTS. Safety Analysis Report Pfizer, Inc. March 14, 2006. References for revised CDS dated November 18, 2008
 106. USPI March, 2008
 107. Clinical Overview, Evaluation of Cases Reported with Doxazosin and Prazosin Potentially Related to Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS), 24 July 2008, Pfizer, Inc.
 108. Sep 2014 Doxazosin mesylate 2.5 Clinical Overview for CDS Update_Addition of Priapism in section 4.4.
 109. April 2016 Doxazosin_2 5 Clinical Overview for CDS Updates_Addition of CYP3A4 inhibitors.
 110. July 2016 Doxazosin mesylate 2.5 Clinical overview for use of Doxazosin During Pregnancy and Lactation and the Drug's Potential Effects on Fertility.
-