RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARDURA 2 mg compresse
CARDURA 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CARDURA 2 mg compresse
Una compressa contiene:
Principio attivo:
Doxazosina mesilato..... 2,43 mg
(pari a doxazosina 2 mg)

CARDURA 4 mg compresse
Una compressa contiene:
Principio attivo:
Doxazosina mesilato..... 4,85 mg
(pari a doxazosina 4 mg)

Eccipienti con effetti noti: lattosio, sodio**.**

Cardura 2 mg contiene: lattosio (40 mg/compressa) e sodio (0,06 mg/compressa).
Cardura 4 mg contiene: lattosio (80 mg/compressa) e sodio (0,12 mg/compressa).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
Cardura 2 mg compresse: compresse di colore bianco, oblunghe, biconvesse con linea di incisione e con impresso CN 2 su un lato e VLE sull'altro lato.
Cardura 4 mg compresse: compresse di colore bianco, di forma romboidale, biconvesse con linea di incisione e con impresso CN 4 su un lato e VLE sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

CARDURA (doxazosina) può essere somministrato indifferentemente al mattino o alla sera.
CARDURA (doxazosina) va usato in monosomministrazione giornaliera: la dose iniziale è di 1 mg (per questa posologia si utilizzino le compresse da 2 mg divisibili) al fine di ridurre al minimo i rischi potenziali di ipotensione e/o sincope. La dose può essere portata a 2 mg dopo 1 o 2 settimane di trattamento (Vedere paragrafo 4.4) e successivamente a 4 e 8 mg sempre dopo lo stesso intervallo di tempo, fino all'ottenimento dell'effetto ipotensivo desiderato.
La dose usuale è di 2-4 mg/die.

La massima dose raccomandata è 16 mg/die. In caso di necessità è possibile l'associazione con un diuretico tiazidico, un beta-bloccante, un calcioantagonista o un ACE-inibitore, secondo il giudizio del medico.

Danno renale: poiché la farmacocinetica del CARDURA (doxazosina) non varia in pazienti con insufficienza renale né il farmaco aggrava alterazioni della funzionalità renale pre-esistenti, la posologia rimane invariata in questo tipo di pazienti.

Compromissione epatica: vedere paragrafo 4.4.

Anziani: stessa posologia dell'adulto.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di CARDURA (doxazosina) nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

4.3 Controindicazioni

La doxazosina è controindicata in:
1) pazienti con ipersensibilità nota alle chinazoline (per esempio: prazosina, terazosina, doxazosina), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
2) pazienti con storia di ipotensione ortostatica
3) pazienti con iperplasia prostatica benigna e concomitante congestione del tratto urinario superiore, infezione cronica delle vie urinarie o calcoli vescicali

La doxazosina è controindicata in monoterapia nei pazienti con incontinenza urinaria da rigurgito o con anuria, con o senza insufficienza renale progressiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Inizio della terapia: In relazione alle proprietà alfa-bloccanti della doxazosina, nei pazienti può verificarsi ipotensione posturale manifestata con vertigini e debolezza o, raramente, perdita di coscienza (sincope), in particolare all'inizio della terapia. Pertanto, è prudente pratica medica monitorare la pressione arteriosa all'inizio della terapia per minimizzare il rischio di effetti posturali. A tali pazienti deve essere raccomandato di evitare le situazioni che potrebbero provocare infortunio in caso di capogiri o debolezza durante la fase iniziale del trattamento con doxazosina.

Uso in pazienti con patologie cardiache acute: Come con qualsiasi altro vasodilatatore anti-ipertensivo è prudente pratica medica usare cautela nel somministrare doxazosina a pazienti con le seguenti condizioni cardiache acute:
- edema polmonare dovuto a stenosi aortica o mitralica
- insufficienza cardiaca ad alta gittata
- insufficienza ventricolare destra conseguente a embolia polmonare o a effusione pericardica
- insufficienza ventricolare sinistra con ridotta pressione di riempimento

Uso in pazienti con compromissione epatica: Come con altri farmaci interamente metabolizzati dal fegato, CARDURA (doxazosina) deve essere somministrato con particolare cautela ai pazienti con funzione epatica ridotta. Poiché non è disponibile alcuna esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica severa, l'uso di doxazosina in questi pazienti non è raccomandato.

Uso con inibitori della PDE-5: É necessario prestare particolare cautela quando doxazosina è somministrata in concomitanza con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5) (come

sildenafil, tadalafil e vardenafil), poichè entrambi i farmaci hanno effetti vasodilatatori e ciò potrebbe causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Per ridurre il rischio di ipotensione ortostatica, si raccomanda di iniziare il trattamento con inibitori della PDE-5 solo se il paziente è emodinamicamente stabilizzato con alfa-bloccanti. Inoltre, si raccomanda di iniziare il trattamento con la dose più bassa possibile di inibitore della PDE-5, rispettando 6 ore di intervallo di tempo dall'assunzione di doxazosina. Non sono stati condotti studi con doxazosina in formulazioni a rilascio prolungato.

Uso in pazienti sottoposti a chirurgia della cataratta: La 'Intra-operative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, una variante della sindrome dell'iride a bandiera) è stata osservata durante interventi di chirurgia della cataratta in alcuni pazienti precedentemente trattati o in trattamento con tamsulosina. Si sono verificati casi isolati con altri antagonisti alfa-1 adrenergici e non può essere esclusa la possibilità di un effetto di classe. Poiché la comparsa di tale sindrome può aumentare le complicanze chirurgiche durante l'intervento di cataratta, il chirurgo oftalmico prima di procedere con l'intervento dovrebbe essere al corrente del trattamento in corso o precedente con antagonisti alfa-1 adrenergici.

Priapismo
Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati erezioni prolungate e priapismo con alfa-1 bloccanti, compresa la doxazosina. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, potrebbe determinare un danno ai tessuti del pene e la perdita permanente della potenza pertanto, il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico.

CARDURA contiene lattosio
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

CARDURA contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di doxazosina con un inibitore PDE-5 può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Non sono stati condotti studi con doxazosina in formulazioni a rilascio prolungato.

La maggior parte (98%) della doxazosina plasmatica è legata alle proteine. Dati *in vitro* su plasma umano indicano che la doxazosina non ha alcun effetto sul legame proteico di digossina, warfarin, fenitoina o indometacina.

Studi *in vitro* indicano che la doxazosina è un substrato del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Deve essere prestata attenzione quando si somministrano contemporaneamente doxazosina con un forte inibitore del CYP 3A4, come claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazolo (vedere paragrafo 5.2).

L'esperienza clinica ha dimostrato che la somministrazione di doxazosina nelle formulazioni standard non comporta interazioni con diuretici tiazidici, furosemide, beta-bloccanti, FANS, antibiotici, ipoglicemizzanti orali, agenti uricosurici e anticoagulanti. Tuttavia, non sono disponibili dati provenienti da studi d'interazione farmacologica.

La doxazosina potenzia l'azione ipotensiva di altri alfa-bloccanti e di altri antiipertensivi.

In uno studio clinico *open-label*, randomizzato, controllato con placebo condotto su 22 volontari maschi sani, la somministrazione di una dose singola di 1 mg/die di doxazosina il 1° giorno di un regime terapeutico della durata di quattro giorni con cimetidina per via orale (400 mg due volte al giorno), ha determinato un aumento del 10% dell'AUC media di doxazosina e nessuna alterazione statisticamente significativa della C_{max} media e dell'emivita media di doxazosina. L'aumento del 10% dell'AUC media per doxazosina con cimetidina rimane nell'ambito della variazione inter-soggetto (27%) della AUC media di doxazosina con placebo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Poiché non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza, la sicurezza della doxazosina durante la gravidanza non è stata stabilita. Di conseguenza, durante la gravidanza la doxazosina deve essere usata solo se i potenziali benefici superino i rischi. Sebbene non siano stati osservati effetti teratogeni in esperimenti su animali, una ridotta sopravvivenza fetale è stata osservata negli animali a dosi estremamente elevate (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

E' stato dimostrato che l'escrezione della doxazosina nel latte materno è molto bassa (con la corrispondente dose nel lattante inferiore all'1%), tuttavia i dati nell'uomo sono molto limitati. Il rischio per il neonato o lattante non può essere escluso pertanto la doxazosina deve essere utilizzata solo quando, secondo il parere del medico, il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di impegnarsi in attività come l'uso di macchinari o di guidare può essere compromessa, soprattutto all'inizio della terapia con doxazosina.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con doxazosina con le seguenti frequenze: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 a <1/10), non comune (≥1/1.000 a <1/100), raro (≥1/10.000 a <1/1.000), molto raro (<1/10.000).

Classificazione organo-sistemica	**Molto comune (≥1/10)**	**Comune (≥1/100 a <1/10)**	**Non comune (≥1/1.000 a <1/100)**	**Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Molto raro (<1/10.000)**	**Non noto**
Infezioni ed infestazioni		Infezioni del tratto respiratorio, infezioni del tratto urinario				
Patologie del sistema emolinfopoietico					Leucopenia, trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco			

Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Gotta, aumento dell'appetito, anoressia			
Disturbi psichiatrici			Agitazione, depressione, ansia, insonnia, nervosismo			
Patologie del sistema nervoso		Sonnolenza, vertigini, cefalea	Accidente cerebrovascolare, ipoestesia, sincope, tremore		Vertigine posizionale, parestesia	
Patologie dell'occhio					Visione offuscata	Intraoperative floppy iris syndrome IFIS (vedi paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	Tinnito			
Patologie cardiache		Palpitazioni, tachicardia	Angina pectoris, infarto del miocardio		Bradicardia, aritmie cardiache	
Patologie vascolari		Ipotensione, ipotensione posturale			Vampate di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Bronchite, tosse, dispnea, rinite	Epistassi		Broncospasmo	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, dispepsia, secchezza delle fauci, nausea	Costipazione, flatulenza, vomito, diarrea, gastroenterite			
Patologie epatobiliari			Reperti anormali degli enzimi e della funzionalità epatica		Colestasi, epatite, ittero,	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	Rash cutanei		Orticaria, alopecia, porpora	

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore lombare, mialgia	Artralgia	Crampi muscolari, debolezza muscolare		
Patologie renali ed urinarie		Cistite, incontinenza urinaria	Disuria, minzione frequente, ematuria	Poliuria	Aumento della diuresi, disturbi della minzione, nicturia	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Impotenza		Ginecomastia, priapismo	Eiaculazione retrograda
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, dolore toracico, sintomi simil-influenzali, edema periferico	Dolore, edema del viso		Affaticamento, malessere	
Esami diagnostici			Aumento di peso			

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Se il sovradosaggio dovesse provocare ipotensione, il paziente deve essere immediatamente posto in posizione supina, con la testa in giù.
Nei singoli casi possono essere adottate altre misure di supporto, se ritenute appropriate.
Se questa misura è inadeguata, lo shock deve prima essere trattato con espansori del volume.
Se necessario, deve essere utilizzato un agente vasopressore.
La funzione renale deve essere monitorata e sostenuta, se necessario.
Poiché la doxazosina è altamente legata alle proteine plasmatiche, la dialisi non è indicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipertensivi. Bloccanti dei recettori alfa-adrenergici **Codice ATC:** C02CA04
CARDURA (doxazosina) esercita un blocco competitivo e selettivo dei recettori adrenergici post-sinaptici di tipo alfa-1 che si traduce, dal punto di vista emodinamico, in una riduzione delle resistenze vascolari periferiche.
La somministrazione di CARDURA (doxazosina) in pazienti ipertesi, riducendo le resistenze periferiche totali, determina un abbassamento clinicamente significativo della pressione

arteriosa. Si ritiene che questo effetto derivi dal blocco selettivo dei recettori alfa-1 adrenegici situati nel letto vascolare.
L'azione ipotensiva del farmaco in dose unica si manifesta in modo clinicamente apprezzabile nell'intero arco delle 24 ore, con un massimo tra le 2 e le 6 ore dall'assunzione del farmaco. Durante il trattamento con CARDURA (doxazosina) sono state riscontrate riduzioni pressorie simili sia in clinostatismo che ortostatismo.
La riduzione della pressione successiva all'assunzione del farmaco è graduale e gli eventuali effetti ortostatici osservati nei primi giorni di terapia sono sovrapponibili a quelli dei trattamenti antiipertensivi di più largo impiego.
A differenza dei farmaci alfa-bloccanti adrenergici non selettivi, la terapia a lungo termine con CARDURA (doxazosina) non ha mostrato di indurre tolleranza al farmaco.
Nel corso di trattamenti a lungo termine sono stati osservati solo occasionali e non significativi aumenti della renina plasmatica ed episodi di tachicardia. Il CARDURA (doxazosina) induce positivi effetti sui lipidi sierici, consistenti in un aumento significativo del rapporto colesterolo HDL/colesterolo totale e determina inoltre una favorevole riduzione dei trigliceridi e del colesterolo totale. Pertanto costituisce un vantaggio rispetto ai diuretici e ai beta-bloccanti che influenzano negativamente tali parametri.
E' noto che l'ipertensione e l'aumento dei lipidi plasmatici si associano entrambi a patologia coronarica. Pertanto, l'effetto favorevole che il trattamento con CARDURA (doxazosina) esercita oltre che sulla pressione arteriosa anche sui lipidi dovrebbe essere correlato ad una corrispondente riduzione del rischio di coronaropatia.
Il trattamento con CARDURA (doxazosina) determina la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e inoltre potenzia la capacità dell'attivatore del plasminogeno tissutale. CARDURA (doxazosina) aumenta la sensibilità all'insulina in pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico.
In uno studio clinico controllato in pazienti ipertesi, la terapia con CARDURA (doxazosina) è stata associata ad un miglioramento della disfunzione erettile. Inoltre, nei pazienti in trattamento con CARDURA (doxazosina) è stato segnalato un minor numero di casi di disfunzione erettile rispetto ai pazienti trattati con altri antipertensivi.
Il CARDURA (doxazosina) non ha dimostrato di possedere effetti metabolici negativi per cui può essere somministrato in pazienti asmatici, diabetici, gottosi, in quelli con disfunzione ventricolare sinistra e negli anziani.
Uno studio in vitro ha dimostrato le proprietà antiossidanti degli idrossimetaboliti 6' e 7' del CARDURA (doxazosina) in corrispondenza di concentrazioni pari a 5 micromolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
A dosi terapeutiche, CARDURA (doxazosina) viene ben assorbito dopo somministrazione orale con picco plasmatico compreso tra le 2 e le 4 ore.

Biotrasformazione/eliminazione
L'eliminazione plasmatica è bifasica con un'emivita terminale di circa 22 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera. Il CARDURA (doxazosina) viene ampiamente metabolizzato e meno del 5% viene escreto nelle feci come farmaco immodificato.
Studi effettuati in pazienti anziani e con insufficienza renale non hanno evidenziato variazioni dei principali parametri di farmacocinetica rispetto ai pazienti più giovani con una normale funzionalità renale. Esistono soltanto dati limitati sui pazienti con insufficienza epatica e sugli effetti dei farmaci che notoriamente influenzano il metabolismo epatico (p.es. cimetidina).
In uno studio clinico condotto su 12 pazienti con insufficienza epatica moderata, la somministrazione di una singola dose di doxazosina ha causato un aumento della AUC del 43% ed una diminuzione della clearance pari al 40%.

Come con tutti i farmaci interamente metabolizzati dal fegato, in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica il CARDURA (doxazosina) deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Il 98% circa della doxazosina è legata alle proteine plasmatiche.
La doxazosina viene metabolizzata principalmente per O-demetilazione e ossidrilazione. La doxazosina è ampiamente metabolizzata nel fegato. Studi *in vitro* indicano che la via di eliminazione primaria è il CYP 3A4; tuttavia, anche le vie metaboliche del CYP 2D6 e CYP 2C9 sono coinvolte nell'eliminazione, sebbene in misura minore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tollerabilità gastrointestinale. Per ulteriori informazioni si rimanda al paragrafo 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, **lattosio**, amido glicolato **sodico**, magnesio stearato, **sodio** laurisolfato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

48 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC-PVDC/Alluminio opacizzato con biossido di titanio.
Astuccio contenente 30 compresse divisibili da 2 mg in blister.
Astuccio contenente 20 compresse divisibili da 4 mg in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Pharma S.r.l.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CARDURA 2 mg compresse – 30 compresse divisibili – AIC n. 026821013
CARDURA 4 mg compresse – 20 compresse divisibili – AIC n. 026821025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

2 maggio 1989 - 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

16 ottobre 2024

Prodotto	A.I.C. n.	Classificazione SSN	Prezzo al pubblico	Regime di Fornitura
CARDURA 2 mg, 30 compresse	026821013	A	9,43 €	Medicinale soggetto a prescrizione medica - Ricetta Ripetibile (RR)
CARDURA 4 mg, 20 compresse	026821025	A	8,48 €	