



DOXAPROST[®]
(mesilato de doxazosina)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Comprimido

2 mg e 4 mg

DOXAPROST®

mesilato de doxazosina



Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimido 2 mg: embalagem contendo 30 comprimidos

Comprimido 4 mg: embalagem contendo 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de 2 mg contém:

mesilato de doxazosina.....2,426 mg*

*Equivalente a 2 mg de doxazosina base

Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio.

Cada comprimido de 4 mg contém:

mesilato de doxazosina4,852 mg*

*Equivalente a 4 mg de doxazosina base

Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hiperplasia prostática benigna

DOXAPROST é indicado para o tratamento dos sintomas clínicos da hiperplasia prostática benigna (HPB), assim como para o tratamento da redução do fluxo urinário associada à HPB. DOXAPROST pode ser administrado em pacientes com HPB que sejam hipertensos ou normotensos. Enquanto não são observadas alterações clinicamente significativas na pressão sanguínea de pacientes normotensos com HPB, pacientes com HPB e hipertensão apresentam ambas as condições tratadas efetivamente com monoterapia com DOXAPROST.

Hipertensão

DOXAPROST é indicado para o tratamento da hipertensão e pode ser utilizado como agente inicial para o controle da pressão sanguínea na maioria dos pacientes. Em pacientes sem controle adequado com um único agente anti-hipertensivo, o DOXAPROST pode ser administrado em associação a outros agentes, tais como diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio ou agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hiperplasia prostática benigna

A doxazosina tem mostrado ser um bloqueador efetivo do subtipo 1A dos receptores alfa-1-adrenérgicos, que correspondem a mais de 70% dos subtipos existentes na próstata. Devido a este fato, a doxazosina é eficaz em pacientes com HPB. A doxazosina tem demonstrado eficácia e segurança estáveis em tratamentos prolongados (acima de 48 meses) de pacientes com HPB. Foi demonstrado em um estudo duplo-cego e placebo-controlado com 900 pacientes com HPB que a doxazosina é superior ao placebo na melhora dos sintomas e do fluxo urinário. Alívio significativo foi verificado já em 1 semana de tratamento com doxazosina: os pacientes tratados (n = 173) apresentaram aumento significativo (p < 0,01) na velocidade de fluxo de 0,8 mL/segundo, comparado a uma diminuição de 0,5 mL/segundo no grupo placebo (n = 41). Em estudos de longa duração, a melhora foi mantida por até dois anos de tratamento. Em 66 - 71% dos pacientes, melhora acima do nível basal foi observada nos sintomas e na velocidade do fluxo urinário. Em um estudo de dose fixa, a terapia com doxazosina resultou em melhora significativa e estável na velocidade de fluxo urinário de 2,3-3,3 mL/segundo, comparada ao placebo (0,1 mL/segundo). Neste estudo, a única avaliação na qual foram feitas verificações semanais, melhoras significativas de doxazosina em relação ao placebo foram observadas em uma semana. A proporção de pacientes que responderam com melhora máxima na velocidade de fluxo ≥ 3 mL/segundo foram bem maiores com doxazosina (34 - 42%) do que com placebo (13-17%). Melhora significativamente maior também foi verificada na velocidade média de fluxo com doxazosina (1,6 mL/segundo) em relação ao placebo (0,2 mL/segundo).

Hipertensão

Ao contrário dos agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos não-seletivos, não foi observado o aparecimento de tolerância na terapia a longo prazo. Taquicardia e elevação de renina plasmática têm sido observadas esporadicamente na terapia de manutenção. A doxazosina produz efeitos favoráveis nos lipídeos plasmáticos, com aumento significativo na relação HDL/colesterol total e reduções significativas nos triglicerídeos e colesterol total. Oferece assim uma vantagem sobre os diuréticos e betabloqueadores, que afetam estes parâmetros de maneira adversa. Com base na associação já estabelecida de hipertensão e lipídeos plasmáticos com doença coronariana, os efeitos favoráveis da terapia com doxazosina, tanto sobre a pressão sanguínea como sobre os lipídeos, indicam uma redução no risco de aparecimento de doença cardíaca coronariana. O tratamento com doxazosina tem resultado em regressão da hipertrofia ventricular esquerda, inibição de agregação plaquetária e estímulo da capacidade ativadora de plasminogênio tecidual. Além disso, a doxazosina melhora a sensibilidade à insulina em pacientes com este tipo de comprometimento. A doxazosina mostrou-se desprovida de efeitos metabólicos adversos e é adequada para uso em pacientes com asma, diabetes, disfunção do ventrículo esquerdo, gota e pacientes idosos. Um estudo *in vitro* demonstrou as propriedades antioxidantes dos metabólitos hidroxilados 6'- e 7'- da doxazosina, na concentração de 5 μ M. Em um estudo clínico controlado com pacientes hipertensos, o tratamento com doxazosina foi associado a uma melhora na disfunção erétil. Além disso, os pacientes que receberam doxazosina apresentaram um menor número

de novos casos de disfunção erétil do que os pacientes tratados com outros agentes anti-hipertensivos. Em análises compiladas de estudos placebo-controlados de hipertensão com cerca de 300 pacientes hipertensos por grupo de tratamento, a doxazosina, em doses de 1-16 mg uma vez ao dia diminuiu a pressão sanguínea em 24 horas para cerca de 10/8 mmHg, comparada ao placebo, na posição ortostática; e para 9/5 mmHg na posição supina. Efeitos de pico na pressão do sangue (1-6 horas) foram aumentados em torno de 50-75% (p. ex., valores do vale foram cerca de 55 - 70% do efeito de pico), com as maiores diferenças pico-vale observadas nas pressões sistólicas. Não houve diferença aparente na resposta pressórica sanguínea de caucasianos e negros ou de pacientes com mais ou menos de 65 anos de idade. Os pacientes predominantemente normocolesterolêmicos tiveram reduções menores no colesterol total do soro (2-3%), LDL colesterol (4%) e um aumento menor semelhante na proporção HDL/colesterol total (4%). Os significados clínicos destas observações não estão claros. Na mesma população de pacientes, os que receberam doxazosina aumentaram em média 0,6 kg, comparado a uma perda média de 0,1 kg dos pacientes que receberam placebo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Hiperplasia prostática benigna

A Hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma causa comum de obstrução do fluxo urinário em homens de certa idade. HPB grave pode levar à retenção urinária e danos renais. Um componente estático e um dinâmico contribuem para os sintomas e a redução do fluxo urinário associados à HPB. O componente estático está associado ao aumento do tamanho da próstata causado, em parte, pela proliferação de células musculares lisas do estroma prostático. Entretanto, a gravidade dos sintomas da HPB e o grau de obstrução uretral não estão correlacionados diretamente ao tamanho da próstata.

O componente dinâmico da HPB está associado a um aumento no tônus muscular liso na próstata e no colo da bexiga. O tônus nesta área é mediado pelo adrenoceptor alfa-1, que está presente em grande quantidade no estroma prostático, cápsula prostática e colo da bexiga.

O bloqueio do adrenoceptor alfa-1 diminui a resistência uretral e pode aliviar a obstrução e os sintomas da HPB.

A administração de doxazosina em pacientes com HPB sintomática resulta em melhora significativa na urodinâmica e nos sintomas associados. Acredita-se que o efeito na HPB seja resultado do bloqueio seletivo dos receptores alfa-adrenérgicos localizados no colo da bexiga, estroma e cápsula da próstata.

Hipertensão

A administração de doxazosina a pacientes hipertensos produz uma redução clinicamente significativa da pressão sanguínea como resultado da redução da resistência vascular sistêmica. Acredita-se que este efeito seja resultado do bloqueio seletivo de adrenoceptores alfa-1, localizados nos vasos sanguíneos. Com dose única diária, reduções clinicamente significativas da pressão sanguínea são obtidas durante todo o dia até 24 horas após a administração. Ocorre redução gradual da pressão sanguínea, com picos máximos observados geralmente em 2-6 horas após a administração. Nos pacientes com hipertensão, a pressão sanguínea durante o tratamento com doxazosina é similar tanto na posição supina quanto em pé.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de doses terapêuticas, a doxazosina é bem absorvida com picos sanguíneos em torno de 2 horas.

Biotransformação e eliminação

A eliminação plasmática é bifásica, com meia-vida de eliminação terminal de 22 horas, o que proporciona a base para a administração em dose única diária. A doxazosina é extensamente metabolizada e menos de 5% é excretada como fármaco inalterado.

Estudos farmacocinéticos em pacientes com disfunção renal não têm demonstrado diferenças farmacocinéticas importantes quando comparados a indivíduos com função renal normal. Há apenas dados limitados de pacientes com insuficiência hepática, sobre os efeitos dos fármacos de influência conhecida sobre o metabolismo hepático (p. ex., cimetidina). Em um estudo clínico realizado com 12 pacientes com disfunção hepática moderada, a administração de dose única de doxazosina resultou em um aumento de 43% na área sob a curva (AUC) e em uma redução de 40% no *clearance* oral aparente. Assim como qualquer outro fármaco completamente metabolizado pelo fígado, o uso de doxazosina em pacientes com disfunção hepática deve ser feito cuidadosamente (ver item 5 “Advertências e Precauções”).

Aproximadamente 98% da doxazosina estão ligados às proteínas plasmáticas.

A doxazosina é metabolizada principalmente por o-desmetilação e hidroxilação.

Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogênese

Administração crônica de doxazosina na dieta (até 24 meses) na dose máxima tolerada de 40 mg/kg/dia para ratos e 120 mg/kg/dia para camundongos não revelou evidências de potencial carcinogênico. As doses mais altas avaliadas em estudos com ratos e camundongos são associados com AUCs (medida de exposição sistêmica) que são 8 vezes e 4 vezes, respectivamente, a AUC humana na dose de 16 mg/dia.

Mutagênese

Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados ao fármaco ou seus metabólitos em nível cromossômico ou subcromossômico.

Alterações na fertilidade

Estudos em ratos mostraram redução na fertilidade de machos tratados com doxazosina em doses orais de 20 mg/kg/dia (mas não com 5 ou 10 mg/kg/dia), cerca de 4 vezes a AUC obtida com dose humana de 12 mg/dia. Este efeito foi reversível dentro de 2 semanas da retirada do fármaco. Não há relatos de qualquer efeito de doxazosina na fertilidade humana.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DOXAPROST é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida às quinazolininas, doxazosina ou a qualquer outro componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão Postural / Síncope

Assim como todos os outros alfabloqueadores, um percentual muito pequeno de pacientes apresentou hipotensão postural evidenciada por tontura, fraqueza ou, raramente, perda de consciência (síncope), principalmente no início da terapia. Quando for instituída uma terapia com qualquer alfabloqueador eficaz, o paciente deve ser informado sobre como evitar os sintomas decorrentes da hipotensão postural e quais medidas de suporte devem ser adotadas no caso dos sintomas se desenvolverem. O paciente deve ser orientado a evitar situações em que possa se ferir caso sintomas como tontura ou fraqueza ocorram durante o início do tratamento com DOXAPROST.

Uso com inibidores de PDE-5

O uso concomitante de doxazosina com inibidores da PDE-5 deve ser feito com cautela já que, em alguns pacientes, pode ocorrer hipotensão sintomática.

Insuficiência renal

Uma vez que a farmacocinética da doxazosina permanece inalterada em pacientes com insuficiência renal e não existem evidências de que a doxazosina agrave a insuficiência renal existente, as doses usuais podem ser administradas nestes pacientes.

Insuficiência hepática

Assim como ocorre com qualquer fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, a doxazosina deve ser administrada com cautela em pacientes com evidências de insuficiência hepática (ver item “3. Propriedades farmacocinéticas”).

Síndrome intraoperatória da íris frouxa (IFIS)

Síndrome intraoperatória da íris frouxa (IFIS – uma variação da síndrome da pupila pequena) foi observado em alguns pacientes que estavam em tratamento ou que foram previamente tratados com medicamentos bloqueadores alfa-1. A IFIS pode aumentar a incidência de complicações durante a cirurgia. O cirurgião oftálmico deve ser alertado com antecedência à cirurgia em relação ao uso corrente ou a utilização anterior de alfabloqueadores pelo paciente.

Priapismo

Ereções prolongadas e priapismo foram relatados com bloqueadores alfa-1, incluindo doxazosina em experiência pós-comercialização. No caso de uma ereção persistente por mais de 4 horas, o paciente deve buscar assistência médica imediata. O priapismo quando não tratado imediatamente, pode resultar em danos ao tecido do pênis e na perda permanente de potência.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia de doxazosina ainda não foram estabelecidas em crianças. Portanto, DOXAPROST não deve ser administrado a pacientes pediátricos.

Uso em idosos

Não há recomendação específica para essa faixa etária. A dose usual recomendada para adultos pode ser administrada para pacientes idosos.

Uso durante a gravidez e lactação

Embora não tenham sido observados efeitos teratogênicos com a doxazosina em estudos com animais, observou-se uma redução da sobrevivência fetal em animais tratados com doses extremamente altas. Estas doses equivalem a aproximadamente 300 vezes a dose máxima recomendada para humanos. Estudos em animais demonstraram que a doxazosina acumula no leite materno. Como não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou lactantes, a segurança do uso de doxazosina nestas condições ainda não foi estabelecida.

Dessa forma, durante a gravidez ou lactação, a doxazosina deve ser utilizada quando, na opinião do médico, os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos.

DOXAPROST é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

A habilidade em atividades como operar máquinas ou dirigir veículos pode ser prejudicada, especialmente no início da terapia com DOXAPROST. O paciente não deve tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento com DOXAPROST.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com inibidores da PDE-5

O uso concomitante de doxazosina com inibidores da PDE-5 pode ocasionar hipotensão sintomática em alguns pacientes (ver “Uso com inibidores da PDE-5” no item 5. “Advertências e Precauções”).

Outros

A maior parte da doxazosina (98%) está ligada às proteínas plasmáticas. Os dados *in vitro* no plasma humano indicam que a doxazosina não apresenta efeito sobre a ligação proteica da digoxina, varfarina, fenitoína ou indometacina. O mesilato de doxazosina sob a forma de comprimido simples foi administrado sem qualquer interação medicamentosa adversa nas experiências clínicas com diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueadores, anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos, hipoglicemiantes orais, agentes uricosúricos ou anticoagulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico (comprimidos de 2 mg e 4 mg): comprimido circular, branco, biplano e vincado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de DOXAPROST podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

Hiperplasia prostática benigna

A dose inicial recomendada de DOXAPROST é de 1 mg administrado em dose única diária, por via oral, a fim de minimizar a potencial ocorrência de hipotensão postural e/ou síncope (ver item 5. “Advertências e Precauções”). Conforme a resposta sintomatológica de HPB e urodinâmica individual do paciente, a dose pode ser aumentada após 1 ou 2 semanas de tratamento para 2 mg, e assim a intervalos similares para 4 mg e 8 mg, sendo esta a dose máxima recomendada.

Hipertensão

A dose total de DOXAPROST varia de 1 a 16 mg diários. Recomenda-se uma dose inicial de 1 mg administrado em dose única diária por 1 ou 2 semanas, a fim de minimizar a potencial ocorrência de hipotensão postural e/ou síncope (ver item 5. “Advertências e Precauções”).

Dependendo da resposta individual do paciente, a dose pode ser aumentada após 1 ou 2 semanas de tratamento para 2 mg, e assim a intervalos similares para 4 mg, 8 mg e 16 mg, até se obter a redução de pressão desejada. O intervalo de dose usualmente recomendado é de 2 a 4 mg diários.

Dose omitida

Caso o paciente esqueça-se de administrar o produto no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipertensão

Nos ensaios clínicos controlados, as reações adversas mais frequentemente associadas à doxazosina foram do tipo postural (raramente associadas à síncope) ou não específicas, e incluíram:

Distúrbios do ouvido e do labirinto: vertigens.

Distúrbios gastrointestinais: náuseas.

Perturbações gerais: astenia, edema, fadiga, mal-estar.

Distúrbios do sistema nervoso: tonturas, cefaleia, tontura postural, sonolência, síncope.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: rinite.

Hiperplasia benigna da próstata

A experiência obtida com ensaios clínicos controlados sobre a HBP indica um perfil de efeitos adversos semelhante ao observado no tratamento da hipertensão.

No período pós-comercialização da doxazosina, foram relatados efeitos adversos adicionais, tais como:

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios do ouvido e do labirinto: zumbido (tinido).

Distúrbios oculares: visão turva.

Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, boca seca, vômitos.

Perturbações gerais: dor.

Distúrbios hepatobiliares: colestase, hepatite, icterícia.

Distúrbios do sistema imunológico: reações alérgicas.

Exames complementares de diagnóstico: valores da função hepática alterados, aumento de peso.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: anorexia.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia, dor lombar, câibra, fraqueza muscular, mialgia.

Distúrbios do sistema nervoso: hipostesia, parestesia, tremor.

Distúrbios psiquiátricos: agitação, ansiedade, depressão, insônia, nervosismo.

Distúrbios renais e urinários: disúria, hematúria, alterações da micção, aumento da frequência urinária, noctúria, poliúria, incontinência urinária.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama: ginecomastia, impotência, priapismo e ejaculação retrógrada.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: agravamento de broncospasmo tosse, dispneia, epistaxe.

Distúrbios da pele e anexos: alopecia, prurido, púrpura, *rash*, urticária.

Distúrbios vasculares: rubor, hipotensão, hipotensão postural.

Os eventos adversos a seguir têm sido relatados no período de comercialização do produto envolvendo pacientes hipertensos. Tais eventos, entretanto, não são distinguíveis dos sintomas que poderiam ter ocorrido em pacientes hipertensos não tratados com a doxazosina: bradicardia, taquicardia, palpitações, dor torácica, angina de peito, infarto do miocárdio, acidentes cerebrovasculares e arritmias cardíacas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Caso a superdose resulte em hipotensão, o paciente deve ser imediatamente colocado na posição supina, com a cabeça para baixo ou deve-se infundir fluido endovenosamente a critério médico. Outras medidas de suporte devem ser tomadas se consideradas apropriadas em cada caso. Como a doxazosina apresenta alto índice de ligação proteica, a diálise não é recomendada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1234

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conjunto 11, Lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
10/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/04/2015	<p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.</p>	VP VPS	Comprimido 2 mg e 4 mg
11/09/2013	0763990132	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2013	0763990132	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2013	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 2 mg e 4 mg