



# mesilato de doxazosina



## FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 2 mg; embalagem contendo 30 unidades.  
USO ADULTO - USO ORAL

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:  
mesilato de doxazosina ..... 2,426 mg  
(equivalente a 2 mg de doxazosina base)  
excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, lactose, laurilsulfato de sódio).

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** o produto deve tratar a obstrução do fluxo urinário e sintomas associados à Hiperplasia Prostática Benigna (HPB). É indicado também no tratamento inicial da pressão alta ou associado a outros anti-hipertensivos durante o tratamento.
  - **Cuidados de armazenamento:** conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).
  - **Prazo de validade:** 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido, pois pode ser prejudicial à saúde.
  - **Gravidez e lactação:** como não existem estudos clínicos adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou em fase de amamentação, a segurança do uso de mesilato de doxazosina nestas condições ainda não foi estabelecida. Desta forma, durante a gravidez ou a lactação, a doxazosina só deverá ser usada se na opinião do médico os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando.
  - **Cuidados de administração:** o mesilato de doxazosina pode ser administrado tanto pela manhã quanto à noite. O tratamento adequado será orientado exclusivamente pelo seu médico, portanto, a terapia não deve ser alterada sem o conhecimento do mesmo. Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
  - **Interrupção do tratamento:** não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
  - **Reações adversas:** as reações adversas mais comuns incluem: tontura (inclusive a que se observa com mudança de posição), dor de cabeça, inchaço, astenia, sonolência, náusea, rinite, vertigem, sensação de fraqueza e cansaço. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. "TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."
  - **Ingestão concomitante com outras substâncias:** não ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento.
  - **Contraindicações e precauções:** o mesilato de doxazosina é contraindicado a pacientes com antecedentes de alergia às quinazolinas ou a qualquer componente do produto.
- O produto não é indicado para o uso em crianças.** O paciente deve procurar imediatamente seu médico se houver aparecimento de qualquer efeito indesejável ou sintoma que considere relacionado à medicação.
- A hipertensão é um fator de risco importante para a doença das coronárias, juntamente com taxas altas de colesterol e fumo. Assim, é importante verificar seu estilo de vida e seguir com cuidado o

tratamento da hipertensão. A normalização dos níveis de colesterol com dieta adequada, exercício, medicamentos (se necessário), controle de peso e interrupção do hábito de fumar são pontos importantes no tratamento da hipertensão.

"Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento."  
Não ingerir bebidas alcoólicas ou promover atividades que requeiram atenção tais como: dirigir automóveis ou operar máquinas durante o tratamento. Assim como com qualquer outro fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, o uso de mesilato de doxazosina em pacientes com disfunção hepática deve ser feito cuidadosamente.

A segurança do produto durante a gravidez e lactação ainda não foi bem estabelecida. Portanto, o medicamento não deve ser administrado a gestantes e a mulheres que estejam amamentando sem o conhecimento do médico.

"NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### Características Farmacodinâmica

- **Hiperplasia Prostática Benigna:** a Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) é uma causa comum de obstrução do fluxo urinário em homens de certa idade. A 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 no estroma prostático. Entretanto, a gravidade dos sintomas da HPB e o grau de obstrução uretral não se correlacionam diretamente com o 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 significante na urodinâmica e nos sintomas associados. Acredita-se que o efeito na HPB é resultado do bloqueio seletivo dos receptores alfa-adrenérgicos localizados no colo da bexiga, estroma e cápsula da próstata. A doxazosina tem mostrado ser um bloqueador efetivo do subtipo 1A dos receptores alfa-1-adrenérgicos, o qual corresponde a mais de 70% dos subtipos existentes na próstata. Devido a este fato, a doxazosina age em pacientes com HPB. A doxazosina tem demonstrado uma eficácia e segurança estáveis em tratamentos prolongados (acima de 48 meses) de pacientes com HPB.

- **Hipertensão:** a administração de doxazosina a pacientes hipertensos produz uma redução clinicamente significante da pressão sanguínea como resultado da redução da resistência vascular sistêmica. Acredita-se que este efeito é resultado do bloqueio seletivo de adrenoceptores alfa-1, localizados nos vasos sanguíneos. Com dose única diária, reduções clinicamente significantes da pressão sanguínea são obtidas durante todo o dia até 24 horas após a administração. Uma redução gradual da pressão sanguínea ocorre, 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. 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 lipídios plasmáticos, com aumento significante na relação HDL/colesterol total e reduções significantes nos triglicérides e colesterol total. Oferece assim, uma

vantagem sobre os diuréticos e beta-bloqueadores que afetam estes parâmetros de maneira adversa. Com base na associação já estabelecida de hipertensão e lipídios plasmáticos com doença coronariana, os efeitos favoráveis da terapia com doxazosina, tanto sobre a pressão sanguínea como sobre os lipídios, 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 livre 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, em concentrações de 5 micromolar.

Em um estudo clínico controlado com pacientes hipertensos, o tratamento com doxazosina foi associado com uma melhora na disfunção erétil. Além disso, os pacientes que receberam doxazosina apresentaram um menor número de novos casos de disfunção erétil, do que aqueles pacientes tratados com outros agentes anti-hipertensivos.

### Farmacocinética

- **Absorção:** após 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% são excretados como fármaco inalterado. Estudos farmacocinéticos em pacientes com disfunção renal não têm demonstrado diferenças farmacocinéticas importantes quando comparados a indivíduos com função renal normal. Existem apenas dados limitados com pacientes com disfunção hepática, assim como com fármacos de conhecida influência 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% da AUC e em uma diminuição aparente no *clearance* oral, equivalente a 40%. Assim como qualquer outro fármaco completamente metabolizado pelo fígado, o uso de doxazosina em pacientes com disfunção hepática deve ser feito cuidadosamente. Aproximadamente 98% da doxazosina estão ligados às proteínas plasmáticas. A doxazosina é metabolizada principalmente por O-desmetilação e hidroxilação.

### Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco significativo para humanos. Esses dados pré-clínicos foram baseados nos estudos convencionais realizados em animais sobre segurança farmacológica, toxicidade de doses múltiplas, genotoxicidade, carcinogenicidade e tolerância gastrointestinal.

## INDICAÇÕES

**Hiperplasia Prostática Benigna:** o mesilato de doxazosina é indicado no tratamento da redução do fluxo urinário associado à Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) e no tratamento dos sintomas clínicos associados à HPB - sintomas obstrutivos (hesitação, intermitência, gotejamento, fluxo urinário fraco, esvaziamento incompleto da bexiga) e sintomas irritativos (noctúria, aumento da frequência urinária, urgência, queimação). O mesilato de doxazosina pode ser administrado em pacientes com HPB que sejam hipertensos ou normotensos. Enquanto as mudanças na pressão sanguínea em pacientes normotensos com HPB são clinicamente insignificantes, pacientes com hipertensão e HPB concomitantes têm tido ambas as condições efetivamente tratadas com mesilato de doxazosina como monoterapia.

**Hipertensão:** o mesilato de doxazosina também é indicado para o tratamento da hipertensão e



000206412



pode ser usado como agente inicial no controle da pressão sanguínea para a maioria dos pacientes. Em pacientes sem controle adequado com um único agente anti-hipertensivo, a doxazosina pode ser administrada em combinação com outros agentes tais como diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores, antagonistas de cálcio ou agentes inibidores da enzima conversora da angiotensina.

#### CONTRAINDICAÇÕES

- **Hipersensibilidade:** o mesilato de doxazosina é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade às quinazolinas, doxazosina ou a qualquer componente da fórmula.

- **Uso em crianças:** a eficácia e a segurança da doxazosina ainda não foram estabelecidas em crianças. Portanto, o produto não deve ser administrado a elas.

#### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

- **Hipotensão postural:** assim como com todos os agentes alfa-bloqueadores, um percentual muito pequeno de pacientes relataram hipotensão postural evidenciada por tontura e fraqueza ou raramente, perda de consciência (síncope), principalmente no início da terapia. No início de uma terapia com qualquer agente alfa-bloqueador eficaz, o paciente deve ser instruído sobre como evitar sintomas decorrentes de hipotensão postural e sobre quais as medidas a serem adotadas no caso dos sintomas se desenvolverem. O paciente deve ser orientado a evitar situações em que possa se ferir, caso ocorra tontura ou fraqueza durante o início do tratamento com mesilato de doxazosina.

- **Uso na insuficiência hepática:** assim como com qualquer outro fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, a doxazosina deve ser administrada com cautela em pacientes com evidência de insuficiência hepática.

- **Uso durante a gravidez e lactação:** embora não tenham sido observados efeitos teratogênicos em estudos animais realizados com doxazosina, sobrevivência fetal reduzida foi observada em animais com doses extremamente altas. Estas doses equivalem a aproximadamente 300 vezes a dose máxima recomendada para humanos. Estudos pré-clínicos demonstraram que a doxazosina é acumulada no leite materno. Como não existem estudos clínicos adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou em fase de amamentação, a segurança do uso de mesilato de doxazosina nestas condições ainda não foi estabelecida. Desta forma, durante a gravidez ou a lactação, a doxazosina só deverá ser usada se na opinião do médico os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos.

- **Efeitos na habilidade em dirigir ou operar máquinas:** a habilidade em atividades como operar máquinas ou dirigir automóveis pode ser prejudicada, especialmente no início da terapia com mesilato de doxazosina.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A maior parte (98%) do mesilato de doxazosina está ligada às proteínas plasmáticas. Os dados *in vitro* no plasma humano indicam que a doxazosina não tem efeito sobre a ligação protéica da digoxina, varfarina, fenitoína ou indometacina. O mesilato de doxazosina tem sido administrado em ensaios clínicos, sem qualquer interação adversa

com diuréticos tiazídicos, furosemida, beta-bloqueadores, agentes anti-inflamatórios não-esteroidais, antibióticos, hipoglicemiantes orais, agentes uricosúrios ou anticoagulantes.

Em um estudo clínico aberto, randomizado, placebo-controlado com 22 voluntários sadios do sexo masculino, a administração de uma dose única de 1 mg de doxazosina no primeiro dia de um tratamento de 4 dias com cimetidina oral (400 mg, 2 vezes ao dia), resultou em um aumento de 10% na AUC média da doxazosina. Nenhuma alteração estatisticamente significante ocorreu na  $C_{max}$  média ou na meia-vida da doxazosina. O aumento de 10% na AUC média da doxazosina administrada com cimetidina, encontra-se dentro da variação interindivíduo (27%) da AUC média da doxazosina quando esta é administrada com placebo.

#### REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

**Hipertensão:** nos estudos clínicos controlados com mesilato de doxazosina em pacientes hipertensos, as reações adversas mais comuns associadas ao produto foram do tipo postural (raramente associadas com síncope) ou não-específicas e incluíram: *Gerais:* Astenia, fadiga, mal-estar. *Cardiovasculares (geral):* Edema, tontura postural, síncope. *Sistema nervoso central e periférico:* Tontura, cefaleia, vertigem. *Gastrointestinal:* Náusea. *Psiquiátrica:* Sonolência. *Respiratória:* Rinite.

**Hiperplasia prostática benigna:** experiências com estudos clínicos controlados em Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) indicam um perfil de eventos adversos de mesilato de doxazosina semelhante ao observado no tratamento da hipertensão. No período pós-comercialização do produto, foram relatados alguns eventos adversos adicionais, tais como: *Sistema nervoso autônomo:* Boca seca, priapismo. *Gerais:* Reação alérgica, dor nas costas, rubor, dor, aumento de peso. *Cardiovasculares (geral):* Hipotensão, hipotensão postural. *Sistema nervoso central e periférico:* Hipoestesia, parestesia, tremor. *Endócrino:* Ginecomastia. *Gastrointestinais:* Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, vômito. *Hematopoiéticos:* Leucopenia, púrpura, trombocitopenia. *Hepático/biliar:* Testes da função hepática anormais, colestase, hepatite, icterícia. *Músculo-esquelético:* Artralgia, câibra muscular, fraqueza muscular, mialgia. *Psiquiátricos:* Agitação, anorexia, ansiedade, depressão, impotência, insônia, nervosismo. *Respiratórios:* Agravamento de broncoespasmo, tosse, dispnéia, epistaxe. *Pele e anexos:* Alopecia, prurido, rash, urticária. *Órgãos dos sentidos:* Visão turva, zumbido (tinido). *Sistema urinário:* Disúria, hematúria, distúrbio urinário, aumento da frequência urinária, noctúria, poliúria, incontinência urinária. Os seguintes efeitos adversos 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, dores no peito, angina *pectoris*, infarto do miocárdio, acidentes cerebrovasculares e arritmias cardíacas.

#### POSOLOGIA

O mesilato de doxazosina pode ser administrado tanto pela manhã quanto à noite.

**Hiperplasia Prostática Benigna (HPB):** a dose inicial recomendada de mesilato de doxazosina é de 1 mg (meio comprimido de 2 mg) administrado em dose única diária, a fim de minimizar a potencial ocorrência de hipotensão postural e/ou síncope. 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. O intervalo de dose usualmente recomendado é de 2 mg a 4 mg diários.

**Hipertensão:** a dose total de mesilato de doxazosina varia de 1 mg a 16 mg diários. Recomenda-se uma dose inicial de 1 mg (meio comprimido de 2 mg) administrado em dose única diária por uma ou duas semanas, a fim de minimizar a potencial ocorrência de hipotensão postural e/ou síncope. 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 mg a 4 mg diários.

**Uso em pacientes com disfunção renal:** uma vez que a farmacocinética de mesilato de doxazosina permanece inalterada em pacientes com insuficiência renal e não existem evidências de que o mesilato de doxazosina agrave a situação renal existente, as doses usuais podem ser administradas nestes pacientes.

**Uso em pacientes com disfunção hepática:** ver **Precauções e Advertências**.

**Uso em crianças:** a eficácia e a segurança da doxazosina ainda não foram estabelecidas. Portanto, este produto não deve ser administrado em crianças.

#### SUPERDOSE

Caso ocorra hipotensão decorrente de uma superdosagem, o paciente deve ser imediatamente colocado em posição supina, com a cabeça para baixo. Outras medidas de suporte devem ser tomadas de maneira adequada a cada caso. Como o mesilato de doxazosina apresenta alto índice de ligação protéica, a diálise não é recomendada.

#### PACIENTES IDOSOS

A dose usual recomendada para adultos pode ser utilizada para pacientes idosos.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho.

Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640

MS - 1.0181.0451

**Medley.**

Registrado e embalado por:

**Medley Indústria Farmacêutica Ltda.**

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP

CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

**Merck S.A.**

Estr. dos Bandeirantes, 1099 - Rio de Janeiro - RJ

Indústria Brasileira



Serviço de

Informações Medley

0800 7298000

www.medley.com.br

000206412

