

MODELO DE BULA

UNOPROST[®]

mesilato de doxazosina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 1 mg. Caixa com 20 comprimidos.

Comprimidos de 2 mg. Caixa com 30 comprimidos.

Comprimidos de 4 mg. Caixas com 20 e 30 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de UNOPROST contém:

1 mg - mesilato de doxazosina equivalente a **1 mg** de doxazosina base

2 mg - mesilato de doxazosina equivalente a **2 mg** de doxazosina base

4 mg - mesilato de doxazosina equivalente a **4 mg** de doxazosina base

Excipientes: fosfato de cálcio tribásico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose, celulose microcristalina, lauril sulfato de sódio e corante laca amarelo nos comprimidos de 1 e de 4 mg.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: UNOPROST contém doxazosina que exerce seu efeito vasodilatador através de bloqueio seletivo e competitivo dos adrenoreceptores, sendo utilizado no tratamento da obstrução do fluxo sanguíneo e dos sintomas associados à hiperplasia prostática benigna (HPB).

Cuidados de armazenamento: UNOPROST comprimidos deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), e ao abrigo da luz e da umidade.

Prazo de validade: Observe o prazo de validade impresso na embalagem externa. Não utilize medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação: A segurança do uso de UNOPROST durante a gravidez e a amamentação não foi ainda estabelecida. Somente o seu médico pode decidir pelo uso deste medicamento se você estiver grávida ou amamentando.

UNOPROST não deve ser administrado a crianças.

Cuidados de administração: Siga rigorosamente as recomendações de seu médico, respeitando sempre os horários, a dosagem prescrita e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não altere as dosagens nem interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações Adversas: O paciente deve procurar imediatamente o seu médico se houver aparecimento de qualquer efeito indesejável ou sintoma que considere relacionado à medicação. Durante o tratamento podem ocorrer reações adversas, sendo as mais comuns: tontura (principalmente quando o paciente muda de posição), dor de cabeça, vertigem, inchaço, sensação de cansaço e de fraqueza.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Contra-indicações e precauções: Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Não deve ser usado durante a gravidez e a lactação.

UNOPROST é contra-indicado a pacientes que apresentam alergias às quinazolininas.

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. Unoprost também ajuda na redução global do risco de doença coronária tanto pela redução da pressão como dos níveis de colesterol.

O produto UNOPROST 1 mg contém o corante amarelo FD&C nº 5 que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica e urticária, em pessoas suscetíveis.

Riscos da auto-medicação:

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO;
PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Modo de Ação

A doxazosina exerce seu efeito vasodilatador através de bloqueio seletivo e competitivo dos adrenoreceptores alfa-1 pós-juncionais.

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

A Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) é uma causa comum de obstrução do fluxo urinário em homens adultos ou idosos. Uma HPB severa pode levar à retenção urinária e a danos renais. Componentes dinâmicos e estáticos contribuem para os sintomas e a retenção do fluxo urinário associados à HPB. Os componentes estáticos estão relacionados ao aumento do tamanho da próstata, causado em parte pela proliferação das células musculares lisas no estroma prostático. Contudo, 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 alfa-1-adrenoreceptor presente em grande quantidade no estroma prostático, cápsula prostática e colo da bexiga. O bloqueio do adrenoreceptor alfa-1 diminui a resistência uretral, podendo aliviar a obstrução e os sintomas da HPB.

Na próstata do homem UNOPROST antagoniza as contrações alfa-1 agonistas induzidas por fenilefrina, “in vitro”, e se liga com alta afinidade ao adrenoreceptor alfa-1 α (*alfa-1*)

Este subtipo de receptor parece ser o tipo funcional predominante na próstata. UNOPROST age em 1-2 semanas, para diminuir a severidade dos sintomas da HPB e aumentar o fluxo urinário. Embora os receptores alfa-1 estejam presentes em baixa densidade na bexiga urinária (ao contrário do colo da bexiga), a doxazosina deve manter a contratilidade da bexiga.

Hipertensão

O mecanismo de ação de UNOPROST é o bloqueio seletivo dos adrenoreceptores alfa-1 pós-juncionais, um subtipo de receptor adrenérgico. Estudos em indivíduos normais têm mostrado que a doxazosina antagoniza competitivamente os efeitos pressóricos da fenilefrina (um alfa-agonista) e da norepinefrina. A doxazosina e a prazosina atuam de forma semelhante para antagonizar a fenilefrina. Os efeitos anti-hipertensivos de

UNOPROST resultam da redução da resistência vascular sistêmica.

Em pacientes hipertensos há uma pequena mudança no débito cardíaco. Com dose única diária, reduções clinicamente significantes da pressão sanguínea são obtidas durante todo o dia, até 24 horas após a administração. A máxima redução da pressão arterial ocorre 2-6 horas após a dose única diária e está associada a um leve aumento do ritmo cardíaco com o paciente ereto. 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 da renina plasmática podem ser observados esporadicamente na terapia de manutenção.

A doxazosina produz efeitos favoráveis nos lipídios plasmáticos, com aumento significativo na relação HDL/colesterol total e reduções significantes nos triglicérides 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 lipídios plasmáticos à 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.

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, hiperplasia prostática benigna e pacientes idosos.

Farmacocinética

Após a administração oral da dose terapêutica, a DOXAZOSINA é bem absorvida e atinge o pico plasmático em cerca de 2 a 3 horas. A biodisponibilidade é de aproximadamente 64% e a eliminação plasmática é bifásica, com meia-vida de eliminação terminal de 22 horas, o que permite a administração em dose única diária. A alimentação não altera significativamente a farmacocinética do produto.

UNOPROST é extensivamente metabolizado no fígado, principalmente pela O-demetilação do núcleo quinazolínico ou pela hidroxilação da porção benzodioxano. Embora muitos metabólitos ativos da doxazosina tenham sido identificados, a

farmacocinética destes metabólitos ainda não foi caracterizada.

Cerca de 98% da droga administrada em doses terapêuticas, se liga às proteínas plasmáticas.

Estudos em pacientes hipertensos, aos quais foram dados 2-16 mg de doxazosina uma vez ao dia, mostraram uma cinética linear proporcional à dose.

A farmacocinética da Doxazosina em adultos e idosos (>65 anos) foi similar para os valores de meia-vida plasmática e clearance da dose. Estudos farmacocinéticos em pacientes idosos com alteração da função renal não mostraram diferenças significativas em relação a pacientes jovens com função renal normal. Não foram realizados estudos em pacientes com disfunção hepática, e existem apenas dados limitados a respeito dos efeitos da droga e como ela influencia o metabolismo hepático (p.ex. cimetidina).

INDICAÇÕES

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

UNOPROST é indicado no tratamento da obstrução do fluxo urinário e dos sintomas associados à hiperplasia prostática benigna (HPB): sintomas obstrutivos (hesitação, intermitência, gotejamento, fluxo urinário fraco, esvaziamento incompleto da bexiga) e sintomas irritativos (noctúria, aumento da frequência diária, urgência, queimação). UNOPROST pode ser administrado em pacientes com HPB sejam eles normotensos ou hipertensos. Nos pacientes hipertensos e com HPB, as duas condições são tratadas com a terapia única de UNOPROST.

Hipertensão

UNOPROST é também indicado para o tratamento da hipertensão, e pode ser usado como terapia inicial no controle da pressão arterial para a maioria dos pacientes. Em pacientes sem controle adequado com um único agente anti-hipertensivo, a doxazosina pode ser administrada em combinação com diuréticos tiazídicos, bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

CONTRA-INDICAÇÕES

UNOPROST é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos derivados da quinazolina (ex. Prazosina, terazosina).

ADVERTÊNCIAS

A doxazosina, como os outros bloqueadores alfa-adrenérgicos, pode causar marcada hipotensão, especialmente na posição em pé, raramente com síncope e outros

sintomas posturais como tontura. Os efeitos ortostáticos marcantes são mais comuns na primeira dose, mas também podem ocorrer quando a dose é aumentada ou a terapia é interrompida por mais de alguns dias. Para diminuir a incidência de hipotensão e outros sintomas semelhantes é essencial que a terapia seja iniciada com a dose de 1 mg ao dia. Os comprimidos com 2, 4 e 8 mg não são indicados para o início da terapia. A dose tem que ser ajustada lentamente (ver posologia e modo de usar), sendo recomendável a avaliação e aumento da dose a cada 2 semanas. Agentes anti-hipertensivos adicionais devem ser administrados com cuidado.

Durante a titulação da dose de doxazosina os pacientes devem evitar situações em que possam se machucar caso ocorra uma síncope durante o dia e a noite.

Se ocorrer a síncope, o paciente deve ser colocado em posição deitada e ser administrada terapia de suporte se necessário.

O produto UNOPROST 1 mg contém o corante amarelo FD&C nº 5 que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica e urticária, em pessoas suscetíveis.

PRECAUÇÕES

Gerais:

Câncer da próstata: O carcinoma prostático pode causar muitos dos sintomas associados a HPB e frequentemente as duas patologias coexistem. O carcinoma da próstata deve ser operado antes de se iniciar a terapia com UNOPROST.

Hipotensão ortostática:

Enquanto a síncope é o efeito ortostático mais severo com a doxazosina, outros sintomas da queda de pressão como tontura, vertigem, desmaio podem ocorrer especialmente no início da terapia ou quando as doses forem aumentadas.

Em estudos placebo-controlados de titulação os efeitos da hipertensão ortostática foram minimizados começando a terapia com 1 mg ao dia e titulando-se a dose a cada 2 semanas para 2, 4 ou 8 mg por dia.

Habilidade em dirigir automóveis e/ou operar máquinas:

Pacientes com uma ocupação na qual a hipotensão ortostática possa acarretar perigo devem ser tratados com cuidado especial. Principalmente no início da terapia com UNOPROST, a habilidade em atividades como operar máquinas ou dirigir automóveis pode estar prejudicada.

Alteração da função hepática

UNOPROST deve ser administrado com cuidado a pacientes com evidência de alterações na função hepática ou a pacientes que estejam recebendo drogas que reconhecidamente influenciam o metabolismo hepático (veja farmacodinâmica). Não existe experiência clínica controlada em pacientes nestas condições.

Disfunção renal

A farmacocinética da doxazosina permanece inalterada em pacientes com insuficiência renal e não existem evidências de que o medicamento agrave situação renal existente. As doses usuais podem ser administradas nesses pacientes.

Leucopenia/neutropenia

A análise dos dados hematológicos de pacientes hipertensos recebendo doxazosina em estudos clínicos controlados de hipertensão, mostram que a média dos glóbulos brancos (n=474) e a média dos neutrófilos (n=419) diminuiu em 2,4% e 1,0% respectivamente se comparado ao placebo, um fenômeno visto com outras drogas alfa bloqueadoras. Nos casos em que houve o acompanhamento com exames hematológicos os valores dos glóbulos brancos voltaram ao normal após a descontinuação do tratamento. Nenhum paciente apresentou alguma sintomatologia em consequência da redução dos glóbulos brancos ou dos neutrófilos.

Carcinogenicidade, mutagenicidade, alteração da fertilidade

A administração crônica diária, por mais 24 meses, de 40 mg/kg/dia de doxazosina até a concentração máxima tolerada (mais de 40 mg/kg/dia) (8 vezes a dose no homem) não revelou a evidência de carcinogenicidade em ratos. Não há evidência de carcinogenicidade em um estudo similar conduzido por 18 meses em camundongos.

Os estudos da mutagenicidade revelaram que a droga ou seus metabólitos não tem efeito sobre os cromossomos ou sobre o nível subcromossomial.

Os estudos mostraram a redução da fertilidade em machos tratados com 20 mg/kg/dia de doxazosina (mas não 5 ou 10 mg) cerca de 4 vezes a dose humana. Este efeito é reversível após 2 semanas da parada do tratamento. Não existem relatos de alteração da fertilidade humana.

Gravidez e Lactação

Embora não tenham sido observados efeitos teratogênicos em estudos animais, sobrevivência fetal reduzida foi observada em animais a doses extremamente altas. Estas equivalem aproximadamente a 300 vezes a dose máxima recomendada em humanos. Como não existem estudos clínicos adequados em mulheres grávidas ou em fase de

amamentação, a segurança de UNOPROST nestas condições não foi ainda estabelecida. Não é conhecido se a droga é excretada no leite humano. Desta forma UNOPROST só poderia ser usado durante a gravidez ou a lactação se na avaliação do médico, os benefícios potenciais superarem os possíveis riscos.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de UNOPROST como agente anti-hipertensivo não foi estabelecida em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A maior parte (98%) da doxazosina está ligada à proteínas plasmáticas. Os dados “*in vitro*” no plasma humano indicam que a doxazosina não afeta a ligação protéica da digoxina, warfarina, fenitoína ou indometacina. Não existe informação sobre o efeito de outras drogas altamente ligadas às proteínas na ligação de doxazosina com as proteínas. A doxazosina foi administrada sem qualquer evidência de interação adversa com diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueadores, anti-inflamatórios não esteróides, antibióticos, hipoglicemiantes orais, agentes uricosúricos ou anticoagulantes.

Em estudo placebo-controlado em voluntários normais, a administração de uma única dose de 1 mg de doxazosina ao dia em um regime de cimetidina durante 4 dias (400 mg duas vezes ao dia) resultou em um aumento de 10% na média de AUC de doxazosina ($p=0,06$), e um pequeno mas estatisticamente significativo aumento da C_{max} e da meia-vida da doxazosina. A significância clínica destes achados é desconhecida.

REAÇÕES ADVERSAS

Na HPB

Os estudos clínicos controlados em HPB indicam um perfil de reações adversas com doxazosina, semelhante ao observado no tratamento da hipertensão.

Nos estudos clínicos controlados com Doxazosina em pacientes hipertensos as reações adversas mais comuns foram do tipo postural (raramente associadas com síncope) ou não específicas e incluíram tontura, fadiga, cefaléia, sonolência, mal estar, náusea, vertigem, astenia, hipotensão, edema, rinite e dispnéia. Tontura e dispnéia parecem estar dose-relacionados.

Casos extremamente raros de incontinência urinária foram relatados, sendo esse efeito provavelmente associado à ação farmacológica do produto.

Hipertensão

Nos estudos envolvendo pacientes hipertensos foram relatados efeitos adversos que, todavia, não são distinguíveis de sinais/sintomas que poderiam ter ocorrido em pacientes hipertensos não tratados com a doxazosina. Tais efeitos foram: taquicardia, palpitações, dores no peito, angina pectoris, infarto do miocárdio, acidentes cerebrovasculares e arritmias cardíacas.

As reações não levam em geral a interrupção do tratamento, sendo que nos estudo versus placebo, as principais razões para a descontinuação foram: efeitos posturais (2%), edema, cansaço/fadiga, e alguma alteração no ritmo cardíaco em cerca de 0,7%.

Exames laboratoriais

A doxazosina não foi associada clinicamente a qualquer alteração significativa nos testes de rotina bioquímica. Não foram encontradas alterações relevantes no potássio sérico, glicose, ácido úrico, uréia, creatinina ou testes de função hepática. A droga foi associada à diminuição dos glóbulos brancos (veja precauções).

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose inicial de UNOPROST nos pacientes com hipertensão e/ou HPB é de 1 mg ao dia pela manhã ou à tarde. Esta dose inicial tem o objetivo de minimizar a frequência dos efeitos da hipotensão postural e síncope que estão associados a primeira dose do produto. Os efeitos posturais são os mais freqüentes e ocorrem principalmente entre 2 a 6 horas após a primeira dose. A pressão arterial deve ser medida durante este período após a primeira dose e cada vez que houver aumento da dosagem. Se a administração de UNOPROST é descontinuada por muitos dias a terapia deve ser recomeçada no regime da primeira dose.

Hiperplasia prostática benigna

A dose inicial de UNOPROST é de 1 mg administrado 1 vez ao dia pela manhã ou à tarde. Dependendo da resposta sintomatológica da HPB e urodinâmica individual do paciente, a dose pode ser aumentada após 1 a 2 semanas de tratamento, para 2 mg e posteriormente a intervalos similares, para 4 e 8 mg. A dose máxima recomendada para HPB é de 8 mg. A pressão arterial deve ser avaliada rotineiramente nestes pacientes. O intervalo de dose usualmente recomendado é de 2 a 4 mg diários.

Hipertensão

A dose total de UNOPROST é de 1- 16 mg diários. Recomenda-se a dose inicial de 1 mg administrado em dose única diária. De acordo com a resposta individual do

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

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

A experiência com superdosagem de doxazosina em humanos é limitada. A DL50 da doxazosina é maior do que 1000 mg/kg em camundongos e ratos. A manifestação mais comum da superdosagem é a hipotensão, e nesses casos o paciente deve ser imediatamente colocado em posição supina com a cabeça para baixo. O tratamento deve ser adequado a cada caso, administrando-se líquidos ou vasopressores por infusão intravenosa. Como a doxazosina está altamente ligada às proteínas a diálise não é indicada.

PACIENTES IDOSOS

O perfil de segurança e eficácia de UNOPROST na HPB é similar em pacientes idosos (maiores de 65 anos) e em adultos jovens.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do Lote; Data de Fabricação e Data de Validade: vide Cartucho e/ou Rótulo

Reg. MS nº 1.0118.0123

Farmacêutico Responsável: Dr. Eduardo Sérgio Medeiros Magliano

CRF SP nº 7179

Centro de Atendimento ao Consumidor

0800 16 5678

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

INDÚSTRIA BRASILEIRA