

UNOPROST®

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos
1 mg

UNOPROST®

mesilato de doxazosina

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 1 mg. Caixa com 20 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de UNOPROST® 1mg contém:

mesilato de doxazosina (equivalente a 1 mg de doxazosina)1,213 mg

Excipientes qsp1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, óxido de ferro amarelo, amidoglicolato de sódio, lactose, laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAUDE

1. INDICAÇÕES

Hiperplasia Prostática Benigna

O mesilato de doxazosina 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. O mesilato de doxazosina 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 mesilato de doxazosina.

Hipertensão

O mesilato de doxazosina é indicado para o tratamento da hipertensão, e pode ser usado como agente inicial para o controle da pressão sanguínea na maioria dos pacientes. Em pacientes sem controle adequado com um único agente anti-hipertensivo, a doxazosina pode ser administrada em associação a outros agentes tais como diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio, ou agentes inibidores da enzima de conversão 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 tratamento 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 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- 3,3mL/segundo comparado ao placebo (0,1mL/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 disto, 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% de efeito do 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 a 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 adrenoreceptor alfa-1, que está presente em grande quantidade no estroma prostático, cápsula prostática e colo da bexiga. O bloqueio do adrenoreceptor alfa-1 diminui a resistência uretral e pode aliviar a obstrução e os sintomas da HPB.

A administração de mesilato 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 mesilato de doxazosina para 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 adrenoreceptores 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 mesilato de 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 (vide “Advertências”).

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 associadas 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

UNOPROST® está contraindicado em:

- hipersensibilidade ao princípio ativo, outros tipos de quinazolininas (por exemplo, prazosina, terazosina) ou a qualquer um dos excipientes.
- pacientes com história de hipotensão ortostática.
- pacientes com hiperplasia prostática benigna e congestão concomitante do trato urinário superior, infecção crônica do trato urinário ou cálculos na bexiga.
- durante a lactação (ver “Gravidez e lactação”)
- pacientes com hipotensão (apenas na indicação de hiperplasia prostática benigna). Mesilato de doxazosina está contraindicado como monoterapia em pacientes com transbordamento da bexiga ou anúria com ou sem insuficiência renal progressiva.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com mesilato de doxazosina e até 48 horas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão Postural / Síncope

Início do tratamento

Devido às propriedades alfabloqueadoras da doxazosina, particularmente no início do tratamento, pacientes podem apresentar hipotensão postural, evidenciada por tonturas e fraqueza, ou raramente perda de consciência (síncope). Assim, no início do tratamento, é prudente na prática clínica monitorar a pressão sanguínea de modo a minimizar os potenciais efeitos posturais.

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 devem ser adotadas no caso dos sintomas se desenvolverem. O paciente deve ser orientado a evitar situações em que possa se ferir, como dirigir ou operar máquinas, caso sintomas como tontura ou fraqueza ocorram durante o início do tratamento com UNOPROST®.

Uso em pacientes com doenças cardíacas agudas

Assim como ocorre com outros fármacos anti-hipertensivos vasodiladores, é prudente na prática clínica recomendar precaução quando se administra doxazosina a pacientes com as seguintes doenças cardíacas agudas:

- edema pulmonar devido à estenose aórtica ou mitral
- insuficiência cardíaca de alto débito
- insuficiência cardíaca direita devido a embolia pulmonar ou derrame pericárdico
- insuficiência cardíaca ventricular esquerda com baixa pressão de enchimento

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Existem apenas dados limitados em pacientes com insuficiência hepática e sobre o efeito de fármacos conhecidos por influenciar o metabolismo hepático (por exemplo, cimetidina). Assim como ocorre com qualquer fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, o mesilato de doxazosina deve ser administrado com cautela em pacientes com evidências de insuficiência hepática.

Visto não existir experiência clínica em pacientes com insuficiência hepática grave, não se recomenda a utilização de doxazosina nestes pacientes.

Uso com inibidores de PDE-5 (5-fosfodiesterase)

O uso concomitante de mesilato de doxazosina com inibidores da 5-fosfodiesterase (como sildenafil, tadalafila, verdenafila) deve ser feito com cautela já que ambos os fármacos possuem efeitos vasodilatadores, podendo ocorrer hipotensão sintomática em alguns pacientes.

Para reduzir o risco de hipotensão ortostática, é recomendado iniciar o tratamento com inibidores da 5-fosfodiesterase apenas se o paciente estiver hemodinamicamente estável pelo uso de alfabloqueadores. Adicionalmente, é recomendado iniciar o tratamento com inibidores da 5-fosfodiesterase com a menor dose possível e respeitar um intervalo de 6 horas após a tomada da doxazosina. Não foram realizados estudos com a doxazosina em formulações de liberação prolongada.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Não existem evidências de que mesilato de doxazosina agrave a insuficiência renal. No entanto, a introdução do mesilato de doxazosina e ajuste de dose devem ser realizados com grande cuidado.

Uso em pacientes sujeitos à cirurgia de catarata

Foi observada Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa (IFIS, uma variante da síndrome da pupila pequena) durante cirurgia de catarata em alguns pacientes em tratamento ou recentemente tratados com tansulosina.

Casos isolados foram também notificados com outros bloqueadores alfa-1 e a possibilidade de um efeito de classe não pode ser excluída. Como a IFIS pode levar a um aumento das complicações de procedimentos durante a cirurgia de catarata, os oftalmologistas devem estar cientes antes da cirurgia do

uso corrente ou anterior de bloqueadores alfa-1.

A meia-vida terminal média da doxazosina é de 22 horas. Ela pode ser prolongada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. A taxa de ajuste da dose pode precisar ser lentificada.

Em alguns pacientes com insuficiência ventricular esquerda, a diminuição do enchimento ventricular esquerdo associado à terapia intensa pode resultar em uma queda significativa do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica após administração de doxazosina. Estes efeitos devem ser considerados quando da introdução da terapia e ajuste contínuo da dose utilizada.

Priapismo

Ereções prolongadas e priapismo foram relatados com bloqueadores alfa-1, incluindo mesilato de 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.

Pesquisa do câncer da próstata

O câncer da próstata causa muitos dos sintomas associados à HPB e os dois distúrbios podem coexistir. O câncer da próstata deve, portanto, ser descartado antes do início da terapia com doxazosina para o tratamento dos sintomas da HPB.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia de mesilato de doxazosina ainda não foram estabelecidas em crianças. Portanto, este medicamento 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.

Gravidez e lactação

Para a indicação de hipertensão:

Uso durante gravidez: a doxazosina atravessa a placenta

Como não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, a segurança de uso do mesilato de doxazosina durante a gravidez não foi estabelecida. Assim, durante a gravidez, o mesilato de doxazosina deve ser utilizado apenas se, a critério médico, os benefícios superarem os riscos potenciais. 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

O UNOPROST® 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.

Uso durante a lactação

O mesilato de doxazosina é contraindicado durante a lactação uma vez que estudos em animais mostraram que a doxazosina se acumula no leite de ratas lactantes, não existindo nenhuma informação sobre a excreção do fármaco para o leite humano. Como a segurança clínica do uso do mesilato de doxazosina durante a lactação não foi estabelecida, consequentemente o uso é contraindicado em mães que amamentam. Alternativamente, as mães devem interromper a amamentação quando o tratamento com doxazosina for necessário.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Para a indicação de hiperplasia prostática benigna:

Esta seção não se aplica

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. O fármaco também pode induzir sonolência. Os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas, a menos que tenha sido demonstrado que sua atenção ou destreza não foram afetados.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Atenção:

Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido.

Contém o corante óxido de ferro amarelo.

Como este medicamento contém lactose, seu emprego não é recomendado em pacientes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de um alfabloqueador com inibidores da PDE-5 pode ocasionar hipotensão sintomática em alguns pacientes. (vide “Advertências e Precauções”). Não foram realizados estudos com a doxazosina em formulações de liberação prolongada.

A doxazosina se encontra altamente ligada às proteínas plasmáticas (98%). Dados in vitro no plasma humano indicam que a doxazosina não apresenta efeito sobre a ligação proteica de fármacos testados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina); no entanto, deve ser levado em consideração o potencial teórico para interação com outros fármacos ligados às proteínas.

A doxazosina, sob forma de comprimido simples, foi administrada sem qualquer interação medicamentosa adversa nas experiências clínicas com diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueadores, anti-inflamatórios não-esteroidais, antibióticos, hipoglicemiantes orais, agentes uricosúricos e anticoagulantes. No entanto, não estão disponíveis dados provenientes de estudos formais de interação entre medicamentos.

A doxazosina potencializa a ação de diminuição da pressão arterial de outros alfabloqueadores e anti-hipertensivos.

Em um estudo aberto, randômico, placebo-controlado em 22 voluntários sadios do sexo masculino, a administração de uma dose única de 1 mg de doxazosina no dia 1 num regime oral de 4 dias de cimetidina (400 mg duas vezes ao dia) resultou em um aumento de 10% da AUC média da doxazosina e em nenhuma alteração estatisticamente significativa na $C_{máx}$ média e na meia-vida média da doxazosina. O aumento de 10% na AUC média para a doxazosina com a cimetidina está dentro da variação interindividual (27%) da AUC média para doxazosina com placebo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O UNOPROST® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz e umidade. O produto é válido por 36 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

Os comprimidos de UNOPROST® 1 mg são circulares, biconvexos, lisos e de cor amarela.

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 UNOPROST® podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Hiperplasia prostática benigna

A dose inicial recomendada de UNOPROST® 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 (vide “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 UNOPROST® 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 (vide “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.

População pediátrica

A segurança e a eficácia do mesilato de doxazosina em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

Mesma dosagem de adulto. Em comum com outros medicamentos desta classe, a dosagem deve ser mantida tão baixa quanto possível e incrementos feitos sob rigoroso acompanhamento.

Pacientes com insuficiência renal

Como não há alteração na farmacocinética em pacientes com insuficiência renal, recomenda-se a dose habitual para adultos. Mesilato de doxazosina não é dialisável.

Pacientes com insuficiência hepática

Existem apenas dados limitados em pacientes com insuficiência hepática e sobre o efeito de fármacos conhecidos por influenciar o metabolismo hepático (por exemplo, cimetidina). Assim como ocorre com qualquer fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, o mesilato de doxazosina deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática significativa.

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 envolvendo pacientes hipertensos, as reações adversas mais comuns associadas ao mesilato de doxazosina foram do tipo postural (raramente associadas à síncope) ou não específicas.

Hiperplasia prostática benigna (HPB)

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

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e relatados durante tratamento com doxazosina, com as seguintes frequências: Muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito comuns	Comuns	Incomuns	Raros	Muito raros	Frequência não conhecida
Infeções e infestações		Infeções do trato respiratório, infeções do trato urinário				
Distúrbios do sangue e do sistema linfático					Leucopenia, trombocitopenia	
Distúrbios do sistema imune			Reação medicamentosa alérgica			
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Anorexia, gota, aumento do apetite			
Distúrbios psiquiátricos			Agitação, depressão, ansiedade, insônia, nervosismo			
Distúrbios do		Sonolência, tonturas,	Acidente vascular		Tonturas posturais,	

sistema nervoso		cefaleia	cerebral, hipoestesia, síncope, tremor		parestesia	
Distúrbios oculares					Visão turva	Síndrome Intraopera- tória da Íris Frouxa
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Vertigens	Acufenos			
Distúrbios cardíacos		Palpitações, taquicardia	Angina <i>pectoris</i> , infarto do miocárdio		Bradicardia, arritmias cardíacas	
Distúrbios vasculares		Hipotensão, hipotensão postural			Fogachos	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Bronquite, tosse, dispneia, rinite	Epistaxe		Broncoespasmo	
Distúrbios gastrointestinais		Dor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas	Constipação, flatulência, vômitos, gastroenterite diarreia	Obstrução gastrointestinal (somente para a concentração de 4 mg)		
Distúrbios hepatobiliares			Resultados anormais em testes da função hepática		Colestase, hepatite, icterícia	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Prurido	Erupção cutânea		Urticária, alopecia, púrpura	
Distúrbios ósseos, musculosqueléticos e dos tecidos conjuntivos		Lombalgia, mialgia	Artralgia	Cãibras, fraqueza muscular		

Distúrbios renais e urinários		Cistite, incontinência urinária	Disúria, aumento da frequência urinária, hematúria,	Poliúria	Aumento da diurese, alteração da micção, noctúria	
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama			Impotência		Ginecomastia, priapismo	Ejaculação retrógrada.
Distúrbios gerais e alterações no local de administração		Astenia, dor no peito, sintomas tipo gripais, edema periférico	Dor, edema facial		Fadiga, mal-estar	
Exames de diagnóstico			Ganho de peso			

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Caso a superdose resulte em hipotensão, o paciente deve ser imediatamente colocado na posição supina, com a cabeça mais baixa. Outras medidas de suporte devem ser tomadas se consideradas apropriadas em cada caso.

Se esta medida for inadequada, choque deve ser primeiramente tratado com expansores de volume. Se necessário, utilizar um vasopressor. A função renal deve ser acompanhada e mantida, conforme necessário.

Como UNOPROST® 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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0118.0123

Responsável Técnico: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF SP nº 39.282

Registrado e Produzido por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro

CEP 04755-020 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 016 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/12/2025.

Unoprost_com_VPS_v07



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
15/12/2025	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	- 1mg x 20 comprimidos
							4. CONTRAINDICAÇÕES	VPS	
24/11/2025	1523702/25-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	

04/06/2025	0756258/25-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		
							3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	
							4.CONTRAINDICAÇÕES		
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
							6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS		
							8.POSOLOGIA E MODO DE USAR		
							9.REAÇÕES ADVERSAS		

							10.SUPERDOSE		
16/10/2024	1417723/24-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/06/2024	0770965/24-0	Ampliação do prazo de validade do medicamento	07/10/2024	6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							4. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	- 1mg x 20 comprimidos - 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
05/04/2024	0431264/24-4	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2021	4368331/21-2	Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	18/03/2024	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	- 1mg x 20 comprimidos
							COMPOSIÇÃO	VP/VPS	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
19/12/2023	1442787/23-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP/VPS	- 1mg x 20 comprimidos
			-	-	-	-	Dizeres Legais	VP/VPS	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
22/04/2021	1533881/21-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações Composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP	- 1mg x 20 comprimidos
							Apresentações Composição 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VPS	

							3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							4. Contraindicações. 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar. 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	
02/04/2019	0295180/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais	VP	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentos 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas 10. Superdose Dizeres legais	VPS	
11/11/2015	0981284/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1. Para que este medicamento é indicado?	VP	- 1mg x 20 comprimidos - 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos

15/10/2015	0913549/15-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	-	-	-	-	TODOS OS ITENS DA BULA	VP/VPS	- 1mg x 20 comprimidos - 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
------------	--------------	--	---	---	---	---	------------------------	--------	--

¹ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

² Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

³ Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

⁴ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

UNOPROST®

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos
2 mg e 4 mg

UNOPROST®

mesilato de doxazosina

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 2 mg. Caixa com 30 comprimidos

Comprimido de 4 mg. Caixa com 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de UNOPROST® 2 mg contém:

mesilato de doxazosina (equivalente a 2 mg de doxazosina).....2,426 mg

Excipientes qsp1 comprimido

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

Cada comprimido de UNOPROST® 4 mg contém:

mesilato de doxazosina (equivalente a 4 mg de doxazosina).....4,852 mg

Excipientes qsp1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, óxido de ferro vermelho, amidoglicolato de sódio, lactose, laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hiperplasia Prostática Benigna

O mesilato de doxazosina 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. O mesilato de doxazosina 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 mesilato de doxazosina.

Hipertensão

O mesilato de doxazosina 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 mesilato de doxazosina pode ser administrado em associação a outros agentes, tais como diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio ou agentes inibidores da enzima de conversão 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 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- 3,3mL/segundo comparado ao placebo (0,1mL/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 disto, 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% de efeito do 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 adrenoreceptor alfa-1, que está presente em grande quantidade no estroma prostático, cápsula prostática e colo da bexiga. O bloqueio do adrenoreceptor 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 mesilato de doxazosina para 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 adrenoreceptores 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 mesilato de 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 (vide “Advertências”).

Aproximadamente 98% da doxazosina estão ligados às proteínas plasmáticas.

A doxazosina é extensamente metabolizada no fígado. Estudos *in vitro* sugerem que a principal via de eliminação é por meio de CYP 3A4; no entanto, as vias metabólicas do CYP 2D6 e CYP 2C9 também estão envolvidas para a eliminação, mas em menor extensão.

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 associadas 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

UNOPROST® está contraindicado em:

- hipersensibilidade ao princípio ativo, outros tipos de quinazolininas (por exemplo, prazosina, terazosina) ou a qualquer um dos excipientes.
- pacientes com história de hipotensão ortostática.
- pacientes com hiperplasia prostática benigna e congestão concomitante do trato urinário superior, infecção crônica do trato urinário ou cálculos na bexiga.
- pacientes com histórico de obstrução gastrointestinal, obstrução esofágica ou qualquer grau de diminuição do diâmetro do lúmen do trato gastrointestinal.
- pacientes com hipotensão (apenas na indicação de hiperplasia prostática benigna).

Mesilato de doxazosina está contraindicado como monoterapia em pacientes com transbordamento da bexiga ou anúria com ou sem insuficiência renal progressiva.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com doxazosina devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão Postural / Síncope

Início do tratamento

Devido às propriedades alfabloqueadoras da doxazosina, particularmente no início do tratamento, pacientes podem apresentar hipotensão postural, evidenciada por tonturas e fraqueza, ou raramente perda de consciência (síncope). Assim, no início do tratamento, é prudente na prática clínica monitorar a pressão sanguínea de modo a minimizar os potenciais efeitos posturais.

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 devem ser adotadas no caso dos sintomas se desenvolverem. O paciente deve ser orientado a evitar situações em que possa se ferir, como dirigir ou operar máquinas, caso sintomas como tontura ou fraqueza ocorram durante o início do tratamento com UNOPROST®.

Uso em pacientes com doenças cardíacas agudas.

Assim como ocorre com outros fármacos anti-hipertensivos vasodiladores, é prudente na prática clínica recomendar precaução quando se administra doxazosina a pacientes com as seguintes doenças cardíacas agudas:

- edema pulmonar devido à estenose aórtica ou mitral
- insuficiência cardíaca de alto débito
- insuficiência cardíaca direita devido a embolia pulmonar ou derrame pericárdico
- insuficiência cardíaca ventricular esquerda com baixa pressão de enchimento

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Existem apenas dados limitados em pacientes com insuficiência hepática e sobre o efeito de fármacos conhecidos por influenciar o metabolismo hepático (por exemplo, cimetidina).

Assim como ocorre com qualquer fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, o mesilato de doxazosina deve ser administrado com cautela em pacientes com evidências de insuficiência hepática. Visto não existir experiência clínica em pacientes com insuficiência hepática grave, não se recomenda a utilização de doxazosina nestes pacientes.

Uso com inibidores de PDE-5 (5-fosfodiesterase)

O uso concomitante de doxazosina com inibidores da 5-fosfodiesterase (como sildenafil, tadalafila, vardenafila) deve ser feito com cautela já que ambos os fármacos possuem efeitos vasodiladores, podendo ocorrer hipotensão sintomática em alguns pacientes.

Para reduzir o risco de hipotensão ortostática, é recomendado iniciar o tratamento com inibidores da 5-fosfodiesterase apenas se o paciente estiver hemodinamicamente estável pelo uso de alfabloqueadores. Adicionalmente, é recomendado iniciar o tratamento com inibidores da 5-fosfodiesterase com a menor dose possível e respeitar um intervalo de 6 horas após a tomada da doxazosina. Não foram realizados estudos com a doxazosina em formulações de liberação prolongada.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Não existem evidências de que o mesilato de doxazosina agrave a insuficiência renal. No entanto, a introdução do mesilato de doxazosina e ajuste de dose devem ser realizados com grande cuidado.

Uso em pacientes sujeitos à cirurgia de catarata

Foi observada Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa (IFIS, uma variante da síndrome da pupila pequena) durante cirurgia de catarata em alguns pacientes em tratamento ou recentemente tratados com tansulosina.

Casos isolados foram também notificados com outros bloqueadores alfa-1 e a possibilidade de um efeito de classe não pode ser excluída. Como a IFIS pode levar a um aumento das complicações de procedimentos durante a cirurgia de catarata, os oftalmologistas devem estar cientes antes da cirurgia do uso corrente ou anterior de bloqueadores alfa-1.

A meia-vida terminal média da doxazosina é de 22 horas. Ela pode ser prolongada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. A taxa de ajuste da dose pode precisar ser lentificada.

Em alguns pacientes com insuficiência ventricular esquerda, a diminuição do enchimento ventricular esquerdo associado à terapia intensa pode resultar em uma queda significativa do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica após administração de doxazosina. Estes efeitos devem ser considerados quando da introdução da terapia e ajuste contínuo da dose utilizada.

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.

Pesquisa do câncer da próstata

O câncer da próstata causa muitos dos sintomas associados à HPB e os dois distúrbios podem coexistir. O câncer da próstata deve, portanto, ser descartado antes do início da terapia com doxazosina para o tratamento dos sintomas da HPB.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia de mesilato de doxazosina ainda não foram estabelecidas em crianças. Portanto, este medicamento 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.

Gravidez e lactação

O UNOPROST® 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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Para a indicação de hipertensão:

Uso durante a gravidez:

Como não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, a segurança de uso do mesilato de doxazosina durante a gravidez não foi estabelecida. Assim, durante a gravidez, o mesilato de doxazosina deve ser utilizado apenas se, a critério médico, os benefícios superarem os riscos potenciais. 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.

Uso durante a lactação

A excreção de doxazosina no leite materno demonstrou ser muito baixa (com a dose relativa do bebê menor que 1%). No entanto, os dados em humanos são muito limitados. Um risco para o recém-nascido ou lactente não pode ser excluído e, portanto, a doxazosina deve ser usada apenas quando, a critério médico, os benefícios superarem os riscos potenciais.

Para a indicação de hiperplasia prostática benigna:

Esta seção não se aplica

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. O fármaco também pode induzir sonolência. Os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas, a menos que tenha sido demonstrado que sua atenção ou destreza não foram afetados.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Como este medicamento contém lactose, seu emprego não é recomendado em pacientes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido.

Atenção: Unoprost 4mg contém o corante óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da fosfodiesterase-5 (por exemplo, sildenafil, tadalafila, vardenafila: O uso concomitante de doxazosina com inibidores da PDE-5 pode ocasionar hipotensão sintomática em alguns pacientes (vide “Advertências e Precauções”. Não foram realizados estudos com a doxazosina em formulações de liberação prolongada.

A doxazosina se encontra altamente ligada às proteínas plasmáticas (98%). Dados *in vitro* no plasma humano indicam que a doxazosina não apresenta efeito sobre a ligação proteica de fármacos testados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina). Estudos *in vitro* sugerem que a doxazosina é um substrato do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Deve-se ter cautela ao se administrar a doxazosina concomitantemente com um inibidor forte do CYP 3A4, como claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina ou voriconazol.

A doxazosina, sob a forma de comprimido simples, foi administrada sem qualquer interação medicamentosa adversa nas experiências clínicas com diuréticos tiazídicos, furosemida, agentes betabloqueadores, anti-inflamatórios não-esteroides, antibióticos, hipoglicemiantes orais, agentes uricosúricos ou anticoagulantes. No entanto, não estão disponíveis dados provenientes de estudos formais de interação entre medicamentos.

A doxazosina potencializa a ação de diminuição da pressão arterial de outros alfabloqueadores e anti-hipertensivos.

Em um estudo aberto, randômico, placebo-controlado em 22 voluntários sadios do sexo masculino, a administração de uma dose única de 1 mg de doxazosina no dia 1 num regime oral de 4 dias de cimetidina (400 mg duas vezes ao dia) resultou em um aumento de 10% da AUC média da doxazosina e em nenhuma alteração estatisticamente significativa na C_{máx} média e na meia-vida média da doxazosina. O aumento de 10% na AUC média para a doxazosina com a cimetidina está dentro da variação interindividual (27%) da AUC média para doxazosina com placebo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O UNOPROST® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz e umidade. O produto é válido por 36 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de UNOPROST® 2 mg são circulares, biconvexos, com vinco e de cor branca.

Os comprimidos de UNOPROST® 4 mg são circulares, biconvexos, com vinco em uma das faces e de cor salmão

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 UNOPROST® podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser mastigado. Os comprimidos de 2 mg e 4 mg podem ser partidos. As partes não utilizadas dos comprimidos devem ser guardadas na embalagem original e administradas no prazo máximo de 30 dias.

Hiperplasia prostática benigna

A dose inicial recomendada de UNOPROST® 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 (vide “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 UNOPROST® 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 (vide “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.

População pediátrica

A segurança e a eficácia do mesilato de doxazosina em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

Mesma dosagem de adulto. Em comum com outros medicamentos desta classe, a dosagem deve ser mantida tão baixa quanto possível e incrementos feitos sob rigoroso acompanhamento.

Pacientes com insuficiência renal

Como não há alteração na farmacocinética em pacientes com insuficiência renal, recomendasse a dose habitual para adultos. Mesilato de doxazosina não é dialisável.

Pacientes com insuficiência hepática

Existem apenas dados limitados em pacientes com insuficiência hepática e sobre o efeito de fármacos conhecidos por influenciar o metabolismo hepático (por exemplo, cimetidina).

Assim como ocorre com qualquer fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, o mesilato de doxazosina deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática significativa.

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 envolvendo pacientes hipertensos, as reações adversas mais comuns associadas ao mesilato de doxazosina foram do tipo postural (raramente associadas à síncope) ou não específicas.

Hiperplasia prostática benigna (HPB)

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

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e relatados durante tratamento com doxazosina, com as seguintes frequências: Muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito comuns	Comuns	Incomuns	Raros	Muito raros	Frequência não conhecida
Infeções e infestações		Infeções do trato respiratório, infecções do trato urinário				
Distúrbios do sangue e do sistema linfático					Leucopenia, trombocitopenia	
Distúrbios do sistema imune			Reação medicamentosa alérgica			

Distúrbios do metabolismo e nutrição			Anorexia, gota, aumento do apetite			
Distúrbios psiquiátricos			Agitação, depressão, ansiedade, insônia, nervosismo			
Distúrbios do sistema nervoso		Sonolência, tonturas, cefaleia	Acidente vascular cerebral, hipoestesia, síncope, tremor		Tonturas posturais, parestesia	
Distúrbios oculares					Visão turva	Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Vertigens	Acufenos			
Distúrbios cardíacos		Palpitações, taquicardia	Angina <i>pectoris</i> , infarto do miocárdio		Bradicardia, arritmias cardíacas	
Distúrbios vasculares		Hipotensão, hipotensão postural			Fogachos	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Bronquite, tosse, dispneia, rinite	Epistaxe		Broncoespasmo	
Distúrbios gastrointestinais		Dor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas	Constipação, flatulência, vômitos, gastroenterite, diarreia	Obstrução gastrointestinal (somente para a concentração de 4 mg)		
Distúrbios hepatobiliares			Resultados anormais em testes da função hepática		Colestase, hepatite, icterícia	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Prurido	Erupção cutânea		Urticária, alopecia, púrpura	
Distúrbios ósseos, musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos		Lombalgia, mialgia	Artralgia	Cãibras, fraqueza muscular		

Distúrbios renais e urinários		Cistite, incontinência urinária	Disúria, aumento da frequência urinária, hematúria,	Poliúria	Aumento da diurese, alteração da micção, noctúria	
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama			Impotência		Ginecomastia, priapismo	Ejaculação retrógrada.
Distúrbios gerais e alterações no local de administração		Astenia, dor no peito, sintomas tipo gripais, edema periférico	Dor, edema facial		Fadiga, mal-estar	
Exames de diagnóstico			Ganho de peso			

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Caso a superdose resulte em hipotensão, o paciente deve ser imediatamente colocado na posição supina, com a cabeça mais baixa. Outras medidas de suporte devem ser tomadas se consideradas apropriadas em cada caso.

Se esta medida for inadequada, choque deve ser primeiramente tratado com expansores de volume. Se necessário, utilizar um vasopressor. A função renal deve ser acompanhada e mantida, conforme necessário.

Como UNOPROST® 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.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0118.0123

Responsável Técnico: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF SP nº 39.282

Registrado e Produzido por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro

CEP 04755-020 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 016 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 06/11/2025.

Unoprost_com_VPS_v08



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
15/12/2025	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	- 1mg x 20 comprimidos
							4. CONTRAINDICAÇÕES	VPS	
24/11/2025	1523702/25-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	

04/06/2025	0756258/25-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		
							3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	
							4.CONTRAINDICAÇÕES		
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
							6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS		
							8.POSOLOGIA E MODO DE USAR		
							9.REAÇÕES ADVERSAS		

							10.SUPERDOSE		
16/10/2024	1417723/24-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/06/2024	0770965/24-0	Ampliação do prazo de validade do medicamento	07/10/2024	6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							4. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	- 1mg x 20 comprimidos - 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
05/04/2024	0431264/24-4	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2021	4368331/21-2	Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	18/03/2024	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	- 1mg x 20 comprimidos
							COMPOSIÇÃO	VP/VPS	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
19/12/2023	1442787/23-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP/VPS	- 1mg x 20 comprimidos
			-	-	-	-	Dizeres Legais	VP/VPS	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
22/04/2021	1533881/21-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações Composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP	- 1mg x 20 comprimidos
							Apresentações Composição 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VPS	

							3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							4. Contraindicações. 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar. 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	
02/04/2019	0295180/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais	VP	- 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
							4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentos 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas 10. Superdose Dizeres legais	VPS	
11/11/2015	0981284/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1. Para que este medicamento é indicado?	VP	- 1mg x 20 comprimidos - 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos

15/10/2015	0913549/15-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	-	-	-	-	TODOS OS ITENS DA BULA	VP/VPS	- 1mg x 20 comprimidos - 2mg x 30 comprimidos - 4mg x 30 comprimidos
------------	--------------	--	---	---	---	---	------------------------	--------	--

¹ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

² Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

³ Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

⁴ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.