



MESILATO DE DOXAZOSINA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido

2mg e 4mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

mesilato de doxazosina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido.

Embalagem contendo 30 comprimidos de 2mg ou 4mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de 2mg contém:

mesilato de doxazosina (equivalente a 2mg de doxazosina) 2,426mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido
(lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio).

Cada comprimido de 4mg contém:

mesilato de doxazosina (equivalente a 4mg de doxazosina) 4,851mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido
(lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, amarelo crepúsculo laca de alumínio, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS 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, mesilato de doxazosina pode ser administrado em associação a outros agentes, tais como diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio ou agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hiperplasia Prostática Benigna

A doxazosina tem mostrado ser um bloqueador efetivo do subtipo 1A dos receptores alfa-1-adrenérgicos, que correspondem a mais de 70% dos subtipos existentes na próstata. Devido a este fato, a doxazosina é eficaz em pacientes com HPB. A doxazosina tem demonstrado eficácia e segurança estáveis em tratamentos prolongados (acima de 48 meses) de pacientes com HPB. Foi demonstrado em um estudo duplo-cego e placebo-controlado com 900 pacientes com HPB que a doxazosina é superior ao placebo na melhora dos sintomas e do fluxo urinário. Alívio significativo foi verificado já em 1 semana de tratamento com doxazosina: os pacientes tratados ($n = 173$) apresentaram aumento significativo ($p < 0,01$) na velocidade de fluxo de 0,8mL/segundo, comparado a uma diminuição de 0,5mL/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, comparada 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 (1,6mL/segundo) em relação ao placebo (0,2mL/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 1-16mg uma vez ao dia diminuiu a

pressão sanguínea em 24 horas para cerca de 10/8mmHg, comparada ao placebo, na posição ortostática; e para 9/5mmHg na posição supina. Efeitos de pico na pressão do sangue (1-6 horas) foram aumentados em torno de 50-75% (ex.: valores do vale foram cerca de 55-70% do efeito de pico), com as maiores diferenças pico-vale observadas nas pressões sistólicas. Não houve diferença aparente na resposta pressórica sanguínea de caucasianos e negros ou de pacientes com mais ou menos de 65 anos. 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 0,6kg, comparado a uma perda média de 0,1kg 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 doxazosina a pacientes hipertensos produz uma redução clinicamente significativa da pressão sanguínea como resultado da redução da resistência vascular sistêmica. Acredita-se que este efeito seja resultado do bloqueio seletivo de 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 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 (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 CYP3A4; no entanto, as vias metabólicas do CYP2D6 e CYP2C9 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 40mg/kg/dia para ratos e 120mg/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 16mg/dia.

Mutagênese

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

Alterações na fertilidade

Estudos em ratos mostraram redução na fertilidade de machos tratados com doxazosina em doses orais de 20mg/kg/dia (mas não com 5 ou 10mg/kg/dia), cerca de 4 vezes a AUC obtida com dose humana de 12mg/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

O mesilato de doxazosina está contraindicado em:

- hipersensibilidade ao princípio ativo, outros tipos de quinazolininas (ex.: 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);

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão postural/Síncope

Início do tratamento

Devido às propriedades alfa bloqueadoras 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 alfa bloqueador 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 mesilato de doxazosina.

Uso em pacientes com doenças cardíacas agudas

Assim como ocorre com outros fármacos anti-hipertensivos vasodilatadores, 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 (ex.: cimetidina).

Assim como ocorre com qualquer fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, 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 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 alfa bloqueadores. 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 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 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, 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.

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

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

A habilidade em atividades como operar máquinas ou dirigir veículos pode ser prejudicada, especialmente no início da terapia. 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.

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.

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

Atenção: Contém o corante amarelo crepúsculo laca de alumínio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da fosfodiesterase-5 (ex.: sildenafil, tadalafila, vardenafila). O uso concomitante de mesilato 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 (CYP3A4). Deve-se ter cautela ao se administrar a doxazosina concomitantemente com um inibidor forte do CYP3A4, como claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina ou voriconazol.

A doxazosina, sob forma de comprimido simples, foi administrada sem qualquer interação medicamentosa adversa nas experiências clínicas com diuréticos tiazídicos, furosemida, agentes 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 alfa-bloqueadores e anti-hipertensivos.

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

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

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

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

O mesilato de doxazosina 2mg apresenta-se como comprimido circular, branco a creme, sulcado.

O mesilato de doxazosina 4mg apresenta-se como comprimido circular, laranja claro, sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de mesilato de doxazosina pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Hiperplasia Prostática Benigna

A dose inicial recomendada de mesilato de doxazosina é de 1mg 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 2mg, e assim a intervalos similares para 4mg e 8mg, sendo esta a dose máxima recomendada.

Hipertensão

A dose total de mesilato de doxazosina varia de 1 a 16mg diários. Recomenda-se uma dose inicial de 1mg 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 2mg, e assim a intervalos similares para 4mg, 8mg e 16mg, até se obter a redução de pressão desejada. O intervalo de dose usualmente recomendado é de 2 a 4mg diários.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de 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. O 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 (ex.: cimetidina).

Assim como ocorre com qualquer fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, 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, hematuria,	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 de 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 a doxazosina apresenta alto índice de ligação proteica, a diálise não é recomendada.

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



III - DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0526

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2- C - Módulo 01- B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/12/2016	2652315/16-9	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2016	2652315/16-9	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2016	Versão Inicial	VP/VPS	Comprimido
05/11/2019	3042937/19-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/11/2019	3042937/19-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/11/2019	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	Comprimido
							4. CONTRAINDICAÇÕES; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	
02/06/2021	2136129/21-1	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/06/2021	2136129/21-1	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/06/2021	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS III – DIZERES LEGAIS	VPS	
17/11/2023	1273771/23-1	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC	17/11/2023	1273771/23-1	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC	17/11/2023	Alteração da logomarca	VP/VPS	Comprimido

		60/12			60/12				
-	-	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/2022, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento a RDC 770/2022 e IN 200/2022.	VP/VPS	Comprimido