

Euprostatin®

mesilato de doxazosina

FORMA (S) FARMACÊUTICA (S) E APRESENTAÇÃO (ÕES):

Comprimidos 2 mg: embalagem contendo 30 comprimidos;
Comprimidos 2 mg: embalagem contendo 90 comprimidos (embalagem fracionável);

Uso Oral
Uso Adulto

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:
doxazosina (na forma de mesilato)..... 2 mg
excipientes* q.s.p 1 comprimido
* *celulose microcristalina, lactose monohidratada, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio.*

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento:

Euprostatin® é indicado para o tratamento de pacientes com redução do fluxo urinário associado à hiperplasia prostática benigna (HPB) e no tratamento dos sintomas clínicos associados à HPB. **Euprostatin®** também é indicado para o tratamento da hipertensão.

Cuidados de armazenamento

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade

O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Gravidez e lactação

A segurança de **Euprostatin®** durante a gravidez e lactação ainda não foi bem estabelecida. Portanto, o medicamento não deve ser administrado sem o conhecimento do seu médico. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração

O tratamento adequado será orientado exclusivamente pelo seu médico, portanto, a terapia não deve ser alterada sem o conhecimento do mesmo. Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

O paciente deve procurar imediatamente seu médico se houver aparecimento de qualquer efeito indesejável ou sintoma que considere relacionado à medicação. Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. As reações adversas mais comuns incluem: tontura (inclusive a que se observa com mudança de posição), dor de cabeça, inchaço, astenia, sonolência, náusea, rinite, vertigem, sensação de fraqueza e cansaço.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Contra-indicações e Precauções

A hipertensão é um fator de risco importante para a doença das coronárias, juntamente com taxas altas de colesterol e fumo. Assim, é importante verificar seu estilo de vida e seguir com cuidado o tratamento da hipertensão. A normalização dos níveis de colesterol com dieta adequada, exercício, medicamentos (se necessário), controle de peso e interrupção do hábito de fumar são pontos importantes no tratamento da hipertensão.

Informar ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Não ingerir bebidas alcoólicas ou promover atividades que requeiram atenção tais como: dirigir automóveis ou operar máquinas, durante o tratamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

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 no estroma prostático. Entretanto, a gravidade dos sintomas da HPB e o grau de obstrução uretral não se correlacionam diretamente com o tamanho da próstata.

O componente dinâmico da HPB está associado a um aumento no tônus muscular liso na próstata e no colo da bexiga. O tônus nesta área é mediado pelo 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 é resultado do bloqueio seletivo dos receptores alfa-adrenérgicos localizados no colo da bexiga, estroma e cápsula da próstata. A doxazosina tem mostrado ser um bloqueador efetivo do subtipo 1A dos receptores alfa-1-adrenérgicos os quais correspondem a mais de 70% dos subtipos existentes na próstata. Devido a este fato a doxazosina age em pacientes com HPB.

A doxazosina tem demonstrado uma eficácia e segurança em tratamentos prolongados (acima de 48 meses) de pacientes com HPB.

- 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 é 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. Uma redução gradual da pressão sanguínea ocorre, com picos máximos observados geralmente em 2-6 horas após a administração. Nos pacientes com hipertensão, a pressão sanguínea durante o tratamento com doxazosina é similar tanto na posição supina quanto em pé. Ao contrário dos agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos não-seletivos, não foi observado o aparecimento de tolerância na terapia a longo prazo. Taquicardia e elevação de renina plasmática têm sido observadas esporadicamente na terapia de manutenção. A doxazosina produz efeitos favoráveis nos lipídios plasmáticos, com aumento significativo na relação HDL/colesterol total e reduções significativas nos triglicérides e colesterol total. Oferece assim uma vantagem sobre os diuréticos e beta-bloqueadores que afetam estes parâmetros de maneira adversa.

Com base na associação já estabelecida de hipertensão e lipídios plasmáticos com doença coronariana, os efeitos favoráveis da terapia com doxazosina, tanto sobre a pressão sanguínea como sobre os lipídios, indicam uma redução no risco de aparecimento de doença cardíaca coronariana.

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, doxazosina melhora a sensibilidade a insulina em pacientes com este tipo de comprometimento.

A doxazosina mostrou-se livre de efeitos metabólicos adversos e é adequada para uso em pacientes com asma, diabetes, disfunção do ventrículo esquerdo, gota, e idosos.

Um estudo *in vitro* demonstrou as propriedades antioxidantes dos metabólitos hidroxilados 6'- e 7'-da doxazosina, em concentrações de 5 micromolar.

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

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção: após administração oral de doses terapêuticas, a doxazosina é bem absorvida com picos sanguíneos em torno de 2 horas;

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

Estudos farmacocinéticos em pacientes com disfunção renal não têm demonstrado diferenças farmacocinéticas importantes quando comparados a indivíduos mais jovens com função renal normal. Existem apenas dados limitados com pacientes com disfunção hepática, assim como com fármacos de conhecida influência sobre o metabolismo hepático (p. ex. cimetidina). Em um estudo clínico realizado com 12 pacientes com disfunção hepática moderada, a administração de dose única de doxazosina resultou em um aumento de 43% na AUC e em uma diminuição aparente no *clearance* oral, equivalente a 40%. Assim como qualquer outro fármaco completamente metabolizado pelo fígado, o uso de doxazosina em pacientes com disfunção hepática deve ser feito cuidadosamente (vide "Advertências e Precauções"). Aproximadamente 98% da doxazosina está ligada às proteínas plasmáticas. A doxazosina é metabolizada principalmente por O-desmetilação e hidroxilação;

- Dados de Segurança Pré-Clínicos: os dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco significativo para humanos. Esses dados pré-clínicos foram baseados nos estudos convencionais realizados em animais sobre segurança farmacológica, toxicidade de doses múltiplas, genotoxicidade, carcinogenicidade e tolerância gastrointestinal (vide "Advertências e Precauções - Uso durante a Gravidez e Lactação").

INDICAÇÕES

Hiperplasia Prostática Benigna

Euprostatin® é indicado no tratamento de obstrução do fluxo urinário e sintomas associados à hiperplasia prostática benigna (HPB): sintomas obstrutivos (hesitação, intermitência, gotejamento, fluxo urinário fraco, esvaziamento incompleto da bexiga) e sintomas irritativos (noctúria, frequência urinária, urgência, queimação). Euprostatin® pode ser administrado tanto em pacientes hipertensos quanto normotensos. Enquanto as mudanças na pressão sanguínea em pacientes normotensos com HPB são clinicamente insignificantes, pacientes com hipertensão e HPB concomitantes têm tido ambas as condições efetivamente tratadas com Euprostatin® como monoterapia.

Hipertensão

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

CONTRA-INDICAÇÕES

Euprostatin® é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade às quinazolininas ou a qualquer componente da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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

- **Uso na Insuficiência Hepática:** assim como com qualquer outro fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, a doxazosina deve ser administrada com cautela em pacientes com evidência de insuficiência hepática (vide "*Propriedades Farmacocinéticas*").

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

- **Uso durante a Gravidez e Lactação:** embora não tenham sido observados efeitos teratogênicos em estudos animais, sobrevivência fetal reduzida foi observada em animais a doses extremamente altas. Estas equivalem aproximadamente a 300 vezes a dose máxima recomendada em humanos. Como não existem estudos clínicos adequados em mulheres grávidas ou em fase de amamentação, a segurança de **Euprostatin®** nestas condições ainda não foi estabelecida. Desta forma, durante a gravidez ou lactação a doxazosina só deverá ser usada se na opinião do médico os benefícios potenciais superarem os riscos.

- **Efeitos na Habilidade em dirigir ou operar máquinas:** a habilidade em atividades como operar máquinas ou dirigir automóveis pode ser prejudicada, especialmente quando a terapia com **Euprostatin®** estiver iniciando.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A maior parte (98%) de **Euprostatin®** está ligado à proteínas plasmáticas. Os dados *in vitro* no plasma humano indicam que a doxazosina não tem efeito sobre a ligação protéica da digoxina, varfarina, fenitoína ou indometacina. **Euprostatin®** tem sido administrado sem qualquer interação adversa com diuréticos tiazídicos, furosemida, beta-bloqueadores, agentes anti-inflamatórios não esteroidais, antibióticos, hipoglicemiantes orais, agentes uricosúricos ou anticoagulantes. Em um estudo clínico aberto, randomizado, placebo-controlado com 22 voluntários sadios do sexo masculino, a administração de uma dose única de 1 mg de doxazosina no primeiro dia de tratamento de 4 dias com cimetidina oral (400 mg, 2 vezes ao dia), resultou em aumento de 10% na AUC média da doxazosina. Nenhuma alteração estatisticamente significativa ocorreu na $C_{máx}$ média ou na meia-vida da doxazosina. O aumento de 10% na AUC média da doxazosina administrada com cimetidina encontra-se dentro da variação interindivíduo (27%) na AUC média da doxazosina, quando esta é administrada com placebo.

REAÇÕES ADVERSAS

- **Hipertensão:** nos estudos clínicos controlados com doxazosina em pacientes hipertensos as reações adversas associadas a **Euprostatin®** mais comuns foram do tipo postural (raramente associadas com síncope) ou não específicas e incluíram:

Gerais: astenia, fadiga, mal-estar;

Cardiovascular (geral): edema, tontura postural, síncope;

Sistema Nervoso Central e Periférico: tontura, cefaléia, vertigem;

Gastrointestinal: náusea;

Psiquiátrico: sonolência;

Respiratório: rinite.

- **Hiperplasia Prostática Benigna:** experiências com estudos clínicos controlados em HPB indicam um perfil de eventos adversos da doxazosina semelhante ao observado no tratamento da hipertensão.

No período pós-comercialização foram relatados alguns eventos adversos adicionais, tais como:

Sistema Nervoso Autônomo: boca seca, priapismo;

Gerais: reação alérgica, dor nas costas, rubor, dor, aumento de peso;

Cardiovascular (geral): hipotensão, hipotensão postural;

Sistema Nervoso Central e Periférico: hipoestesia, parestesia, tremor;

Endócrino: ginecomastia;

Gastrointestinal: dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, vômito;

Hematopoético: leucopenia, púrpura, trombocitopenia;

Hepático/Biliar: testes da função hepática anormais, colestase, hepatite, icterícia;

Músculo Esquelético: artralgia, câimbra muscular, fraqueza muscular, mialgia;

Psiquiátrico: agitação, anorexia, ansiedade, depressão, impotência, insônia, nervosismo;
Respiratório: agravamento de broncoespasmo, tosse, dispnéia, epistaxe;
Pele e anexos: alopecia, prurido, rash, urticária;
Órgãos dos sentidos: visão turva, zumbido (tinido);
Sistema Urinário: disúria, hematúria, distúrbio urinário, aumento da frequência urinária, noctúria, poliúria, incontinência urinária.

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

POSOLOGIA:

Euprostatin® pode ser administrado tanto pela manhã quanto à noite.

- **Hiperplasia Prostática Benigna:** a dose inicial de **Euprostatin®** é de 1 mg administrado em dose única diária, a fim de minimizar a potencial ocorrência de hipotensão postural e/ou síncope (vide "Precauções e Advertências"). Conforme a resposta sintomatológica de HPB e urodinâmica individual do paciente, a dose pode ser aumentada após 1 ou 2 semanas de tratamento para 2 mg, e assim a intervalos similares para 4 mg e 8 mg, sendo esta a dose máxima recomendada. O intervalo de dose usualmente recomendado é de 2 a 4 mg diários;

- **Hipertensão:** a dose total de **Euprostatin®** varia de 1 a 16 mg diários. Recomenda-se uma dose inicial de 1 mg administrado em dose única diária por uma ou duas semanas, a fim de minimizar a potencial ocorrência de hipotensão postural e/ou síncope (vide "Precauções e Advertências"). 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;

- **Uso em Idosos:** a dose usual recomendada para adultos pode ser utilizada para pacientes idosos;

- **Uso em Pacientes com Disfunção Renal:** uma vez que a farmacocinética da doxazosina permanece inalterada em pacientes com insuficiência renal e não existem evidências de que **Euprostatin®** agrave a situação renal existente, as doses usuais podem ser administradas nestes pacientes;

- **Uso em Pacientes com Disfunção Hepática:** vide "Precauções e Advertências";

- **Uso em Crianças:** a eficácia e a segurança da doxazosina em crianças ainda não foram estabelecidas.

SUPERDOSAGEM

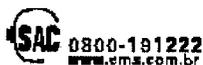
Caso ocorra hipotensão decorrente de uma superdosagem, o paciente deve ser imediatamente colocado em posição supina, com a cabeça para baixo (deitado com a face para cima). Outras medidas de apoio devem ser tomadas de maneira adequada a cada caso. Como a doxazosina apresenta alto índice de ligação protéica,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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS nº: 1.3569.0410
Farm. Resp: Dr. Carlos Alberto Fonseca de Moraes.
CRF-SP nº: 14.546

Fabricado e comercializado por:
EMS S/A.
Rua Com. Carlo Mário Gardano, 450
São Bernardo do Campo / SP
CEP. 09720-470
C.N.P.J.: 57.507.378/0001-01

"Nº de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho".



Sigma Pharma Ltda.
Rod. SP 101, km 08 – Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
C.N.P.J. : 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA