

mesilato de doxazosina

2 mg / 4 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos - Embalagens contendo 20 ou 30 comprimidos.

USO ORAL - ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de MESIDOX® 2 mg contém:

mesilato de doxazosina 2,426 mg

(equivalente a 2 mg de doxazosina).

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

Cada comprimido de MESIDOX® 4 mg contém:

mesilato de doxazosina 4,852 mg

(equivalente a 4 mg de doxazosina).

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

MESIDOX® (mesilato de doxazosina) 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.

MESIDOX® (mesilato de doxazosina) também é indicado para o tratamento da hipertensão.

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Manter o frasco bem fechado.

Prazo de validade

O produto é válido por 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem. Não utilize medicamentos com prazo de validade vencido. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Gravidez e lactação

A segurança do uso de MESIDOX® (mesilato de doxazosina) durante a gravidez e a amamentação não foi ainda estabelecida. Somente o seu médico pode decidir pelo uso deste medicamento se você estiver grávida ou amamentando. MESIDOX® (mesilato de doxazosina) não deve ser administrado a crianças. 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 do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não altere as dosagens nem interrompa o tratamento sem o conhecimento do médico.

Reações adversas

O paciente deve procurar imediatamente seu médico se houver aparecimento de qualquer efeito indesejável ou sintoma que considere relacionado à medicação. 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. Outras reações adversas menos frequentes que podem ocorrer vide informações no item "Reações adversas". Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

Contra-indicações e Precauções

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Não deve ser usado durante a gravidez e a lactação.

MESIDOX® (mesilato de doxazosina) é contra-indicado a pacientes com antecedentes de alergia às quinazolinóis ou a qualquer componente do produto. O produto não é indicado para o uso em crianças.

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. MESIDOX® (mesilato de doxazosina) também ajuda na redução global do risco de doença coronária tanto pela redução da pressão como dos níveis de colesterol.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja utilizando, 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.

- TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.
- NÃO TOME REMÉDIOS SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

Propriedades farmacodinâmicas

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

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 causada, 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.

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 estáveis em tratamentos prolongados (acima de 48 meses) de pacientes com HPB.

Hipertensão

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

Em pacientes hipertensos há uma pequena mudança no débito cardíaco. Com dose única diária, reduções clinicamente significantes da pressão sanguínea são obtidas durante todo o dia, até 24 horas após a administração. A máxima redução da pressão arterial 2-6 horas após a dose única diária e está associada a um leve aumento do ritmo cardíaco com o paciente ereto. Nos pacientes com hipertensão, a pressão sanguínea durante o tratamento com doxazosina é similar tanto na posição supina quanto em pé. Ao contrário dos agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos não-seletivos, não foi observado o aparecimento de tolerância na terapia a longo prazo. Taquicardia e elevação da renina plasmática podem ser observados esporadicamente na terapia de manutenção.

A doxazosina produz efeitos favoráveis nos lipídios plasmáticos, com aumento significante na relação HDL/colecsterol total e reduções significantes nos triglicérides e colesterol total. Oferece assim uma vantagem sobre os diuréticos e beta bloqueadores que afetam estes parâmetros de maneira adversa.

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

Tratamento com doxazosina tem resultado em regressão da hipertrofia ventricular esquerda, inibição de agregação plaquetária e estímulo da capacidade ativadora de plasminogênio tecidual. Além disso, a doxazosina melhora a sensibilidade à insulina em pacientes com este tipo de comprometimento.

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

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

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

MESIDOX® (mesilato de doxazosina) é extensivamente metabolizado no fígado, principalmente pela O-demetilação do núcleo quinazolinolico ou pela hidroxilação da porção benzodioxano. Embora muitos metabólitos ativos da doxazosina tenham sido identificados, a farmacocinética destes metabólitos ainda não foi caracterizada.

Cerca de 98% da droga administrada em doses terapêuticas se liga às proteínas plasmáticas. Estudos em pacientes hipertensos, aos quais foram dados 2-16 mg de doxazosina uma vez ao dia, mostraram uma cinética linear proporcional à dose.

A farmacocinética da doxazosina em adultos e idosos (> 65 anos) foi similar para os valores de meia-vida plasmática e clearance da dose.

Estudos farmacocinéticos em pacientes com disfunção renal não têm demonstrado diferenças farmacocinéticas importantes quando comparados a indivíduos com função renal normal.

Existem apenas dados limitados com pacientes com disfunção hepática, assim como com fármacos de conhecida influência sobre o metabolismo hepático (p.ex., cimetidina). Em um estudo clínico realizado com 12 pacientes com disfunção hepática moderada, a administração de dose única de doxazosina resultou em um aumento de 43% 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").

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: MESIDOX® (mesilato de doxazosina) 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: sintomas obstrutivos (hesitação, intermitência, gotejamento, fluxo urinário fraco, esvaziamento incompleto da bexiga) e sintomas irritativos (noctúria, aumento da frequência urinária, urgência, queimação). MESIDOX® (mesilato de doxazosina) pode ser administrado em pacientes com HPB que sejam hipertensos ou normotensos. Enquanto não são observadas alterações



cl clinicamente significativas na pressão sangüínea em pacientes normotensos com HPB, pacientes com hipertensão e HPB concomitantes têm sido ambas as condições efetivamente tratadas com MESIDOX® (mesilato de doxazosina) como monoterapia. Hipertensão: MESIDOX® (mesilato de doxazosina) também é indicado para o tratamento da hipertensão e pode ser utilizado como agente inicial no controle da pressão sangüínea para a 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, beta bloqueadores, antagonistas de cálcio ou agentes inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Contra-indicações

MESIDOX® (mesilato de doxazosina) é contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade às quinazolinonas (ex. Prazosina, Terazosina, doxazosina) ou a qualquer componente da fórmula.

Advertências e Precauções Gerais

Câncer da próstata: O carcinoma prostático pode causar muitos dos sintomas associados à HPB e frequentemente as duas patologias coexistem. O carcinoma da próstata deve ser operado antes de se iniciar a terapia com MESIDOX® (mesilato de doxazosina). Hipertensão Postural: Assim como todos os agentes alfa-bloqueadores, um percentual muito pequeno de pacientes relataram hipertensão postural evidenciada por tontura, fraqueza ou raramente perda de consciência (síncope), principalmente no início da terapia (vide "Posologia"). Os efeitos ortostáticos marcantes são mais comuns na primeira dose, mas também podem ocorrer quando a dose é aumentada ou a terapia é interrompida por mais de alguns dias. Para diminuir a incidência de hipertensão e outros sintomas semelhantes é essencial que a terapia seja iniciada com a dose de 1 mg ao dia. Os comprimidos com 2 e 4 mg não são indicados para o início da terapia. A dose tem que ser ajustada lentamente (vide "Posologia"), sendo recomendável a avaliação e aumento da dose a cada 2 semanas. Agentes antihipertensivos adicionais devem ser administrados com cuidado. No início de uma terapia com qualquer agente alfa-bloqueador eficaz, o paciente deve ser informado sobre como evitar sintomas decorrentes de hipertensão postural e sobre quais medidas de suporte devem ser adotadas no caso dos sintomas se desenvolverem. O paciente deve ser orientado a evitar situações em que possa se ferir, caso sintomas como tontura ou fraqueza ocorram durante o início do tratamento com MESIDOX® (mesilato de doxazosina).

Habilidade em dirigir automóveis e/ou operar máquinas: Pacientes com uma ocupação na qual a hipertensão postural possa acarretar perigo devem ser tratados com cuidado especial. A habilidade em atividades como operar máquinas ou dirigir veículos pode ser prejudicada, especialmente no início da terapia com MESIDOX® (mesilato de doxazosina). Alteração da função hepática: Assim como ocorre com qualquer fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, a doxazosina deve ser administrada com cautela em pacientes com evidências de insuficiência hepática (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

Disfunção renal: a farmacocinética da doxazosina permanece inalterada em pacientes com insuficiência renal e não existem evidências de que a doxazosina agrave a insuficiência renal existente. As doses usuais podem ser administradas nestes pacientes.

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

Carcinogenicidade, mutagenicidade, alteração da fertilidade: não há evidência de carcinogenicidade em estudos conduzidos em ratos e em camundongos. Os estudos de mutagenicidade revelaram que a droga ou seus metabólitos não têm efeito sobre os cromossomos ou sobre o nível subcromossomal. Não existem relatos de alteração da fertilidade no homem.

Gravidez e Lactação

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. Estudos em animais demonstraram que a doxazosina acumula no leite materno.

Como não há estudos clínicos adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou lactantes, a segurança do uso de MESIDOX® (mesilato de doxazosina) nestas condições ainda não foi estabelecida. Desta forma, durante a gravidez ou lactação, MESIDOX® (mesilato de doxazosina) só deve ser utilizado quando, na opinião do médico, os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia da doxazosina ainda não foram estabelecidas em crianças. Portanto, MESIDOX® (mesilato de doxazosina) não deve ser administrado a pacientes pediátricos.

Interações medicamentosas

A maior parte (98%) de MESIDOX® (mesilato de doxazosina) está ligada às proteínas plasmáticas. Os dados in vitro no plasma humano indicam que a doxazosina não tem efeito sobre a ligação proteica da digoxina, varfarina, fenitoína ou indometacina. MESIDOX® (mesilato de doxazosina) tem sido administrado em ensaios clínicos sem qualquer interação adversa com diuréticos tiazídicos, furosemida, beta bloqueadores, agentes antiinflamatórios não-esteróides, antibióticos, hipolipemiantes 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 um tratamento de 4 dias com cimetidina oral (400 mg, 2 vezes ao dia), resultou em um aumento de 10% na AUC média da doxazosina. Nenhuma alteração estatisticamente significativa ocorreu na C_{max} média ou na meia-vida da doxazosina. O aumento de 10% na AUC média da doxazosina administrada com cimetidina encontra-se dentro da variação interindivíduo (27%) da AUC média da doxazosina, quando esta é administrada com placebo.

Reações adversas

Hipertensão: nos estudos clínicos controlados com doxazosina em pacientes hipertensos, as reações adversas mais comuns foram do tipo postural (raramente associadas com

síncope) ou não específicas e incluíram: 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 de da doxazosina semelhante ao observado no tratamento da hipertensão.

No período pós-comercialização do produto foram relatados alguns eventos adversos adicionais, tais como: Sistema Nervoso Autônomo: boca seca, priapismo. Gerais: reação alérgica, dor nas costas, rubor, dor, aumento do peso. Cardiovascular (geral): hipertensão, hipertensão postural. Sistema Nervoso central e Periférico: hipoestesia, parestesia, tremores. Endócrino: ginecomastia. Gastrointestinal: dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, vômito. Hematopoiético: 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 broncospasmo, 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, polúria, incontinência urinária. Os eventos adversos a seguir têm sido relatados no período de comercialização do produto envolvendo pacientes hipertensos. Tais eventos, entretanto, não são distinguíveis dos sintomas que poderiam ter ocorrido em pacientes hipertensos não tratados com a doxazosina: bradicardia, taquicardia, palpitações, dores no peito, angina de peito, infarto do miocárdio, acidentes cerebrovasculares e arritmias cardíacas.

Exames laboratoriais

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

Posologia e Administração

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

Hiperplasia Prostática Benigna: a dose inicial recomendada de MESIDOX® (mesilato de doxazosina) é de 1 mg administrado em dose única diária. 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. A pressão arterial deve ser avaliada rotineiramente nestes pacientes. O intervalo de dose usualmente recomendado é de 2 a 4 mg diários.

Hipertensão: a dose total de MESIDOX® (mesilato de doxazosina) 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. 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 de MESIDOX® (mesilato de doxazosina) permanece inalterada em pacientes com insuficiência renal e não existem evidências de que MESIDOX® (mesilato de doxazosina) agrave a situação renal existente, as doses usuais podem ser administradas nestes pacientes.

Uso em pacientes com disfunção hepática

Vide "Advertências e Precauções".

Uso em crianças

A eficácia e a segurança da doxazosina em crianças ainda não foram estabelecidas.

Superdose

A experiência com superdosagem de doxazosina em humanos é limitada. A DL50 da doxazosina é maior do que 1000 mg/kg em camundongos e ratos. A manifestação mais comum da superdosagem é a hipotensão, e nesses casos o paciente deve ser imediatamente colocado em posição supina, com a cabeça para baixo. Outras medidas de suporte devem ser tomadas de maneira adequada a cada caso. Como a doxazosina apresenta alto índice de ligação proteica, a diálise não é recomendada.

- VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

- Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa.

M.S. 1.0089.0347

Farm. Resp.: Geraldo César Monteiro de Castro - CRF-RJ nº 14021

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800 727-7293
www.merck.com.br

10027656

Mesidox®
mesilato de doxazosina

PHARMACODE: 2311

