



CARDURAN® XL

Comprimidos de liberação controlada

4 mg



Carduran® XL
mesilato de doxazosina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Nome comercial: Carduran® XL

Nome genérico: mesilato de doxazosina

APRESENTAÇÕES: Carduran® XL comprimidos de liberação controlada de 4 mg em embalagem 30 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de liberação controlada de Carduran® XL 4 mg contém mesilato de doxazosina equivalente a 4 mg de doxazosina base.

Excipientes: óxido de polietileno, hipromelose, óxido férrico vermelho, estearato de magnésio, cloreto de sódio, acetato de celulose, macrogol, Opadry® branco (hipromelose, macrogol e dióxido de titânio) e tinta preta.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hiperplasia Prostática Benigna

Carduran® XL (mesilato de doxazosina) – comprimido de liberação controlada – 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. Carduran® XL 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 Carduran® XL.

Hipertensão

Carduran® XL 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, Carduran® XL 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 demonstrou ser um bloqueador efetivo dos adrenoreceptores alfa-1 subtipo 1A, que por sua vez equivale a 70% dos subtipos existentes na próstata. Isso explica sua ação em pacientes portadores de hiperplasia prostática benigna (HPB).

A doxazosina – comprimidos de liberação controlada – tem demonstrado eficácia e segurança estáveis em tratamentos prolongados de pacientes com HPB. Quando administrada nas doses recomendadas apresenta pequeno ou nenhum efeito sobre a pressão sanguínea de pacientes normotensos.

Em um estudo clínico controlado em HPB, o tratamento com doxazosina em pacientes com disfunção sexual foi associado a uma melhora da função sexual.

Dados disponíveis de dois estudos de eficácia (incluindo um total de 630 pacientes tratados com doxazosina) indicaram que os pacientes controlados com comprimidos simples de mesilato de doxazosina 1 mg, 2 mg ou 4 mg serão igualmente controlados com um comprimido de liberação controlada de Carduran® XL.

Hipertensão

O tratamento de indivíduos com doxazosina na forma de comprimidos simples para hipertensão pode ser substituído por doxazosina – comprimidos de liberação controlada, cuja dose pode ser aumentada conforme a necessidade, mantendo a mesma eficácia e tolerabilidade.

Ao contrário dos agentes bloqueadores não-seletivos dos adrenoreceptores alfa, não foi observada tolerância na terapia prolongada com a doxazosina – comprimidos de liberação controlada. Elevações na atividade da renina plasmática e taquicardia foram raramente observadas na terapia de manutenção com doxazosina.

A doxazosina produz efeitos favoráveis sobre os lípides plasmáticos, com uma elevação significativa na relação HDL-colesterol/colesterol total e uma redução também significativa nos níveis de triglicérides totais e colesterol total. Portanto, a doxazosina confere uma vantagem sobre diuréticos e agentes bloqueadores de adrenoreceptores beta, que afetam estes parâmetros de modo adverso. Com base na associação estabelecida da hipertensão e lípides plasmáticos com a doença coronariana, os efeitos favoráveis da terapia com doxazosina na pressão sanguínea e nos lípides indicam uma redução no risco de desenvolvimento de doença coronariana.

O tratamento com doxazosina mostrou ter resultado na regressão da hipertrofia ventricular esquerda, na inibição da agregação plaquetária e no aumento da capacidade do ativador do plasminogênio tecidual. Além disso, a doxazosina melhora a sensibilidade à insulina em pacientes com este tipo de comprometimento.

A doxazosina tem se mostrado desprovida de efeitos metabólicos adversos e é adequada para o uso em pacientes com asma, diabetes, portadores de disfunção ventricular esquerda e gota e pacientes idosos.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Hiperplasia Prostática Benigna

A administração de doxazosina – comprimidos de liberação controlada – a pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) sintomática resulta na melhora significativa nos sintomas e na urodinâmica. Acredita-se que esse efeito no tratamento da HPB seja devido ao bloqueio seletivo dos adrenoreceptores alfa localizados na musculatura do estroma, na cápsula da próstata e no colo da bexiga.

Hipertensão



A administração de doxazosina – comprimidos de liberação controlada – a pacientes hipertensos causa uma redução clinicamente significativa na pressão sanguínea como resultado da redução da resistência vascular sistêmica. Acredita-se que este efeito seja resultado do bloqueio seletivo dos adrenoreceptores alfa-1 localizados nos vasos sanguíneos. Com uma posologia de dose única diária, reduções clinicamente significativas na pressão sanguínea são mantidas durante o dia e 24 horas após a dose. A maioria dos pacientes é controlada com uma dose inicial de 4 mg de doxazosina – comprimidos de liberação controlada. Nos pacientes com hipertensão, as reduções na pressão sanguínea durante o tratamento com doxazosina – comprimidos de liberação controlada – foram semelhantes tanto na posição sentada quanto na posição ereta.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de doses terapêuticas, a doxazosina – comprimidos de liberação controlada – é bem absorvida com níveis de pico plasmático atingidos gradativamente após 8-9 horas da administração. Os níveis de pico plasmático são aproximadamente 1/3 dos observados com a administração da mesma dose de doxazosina sob a forma de comprimido simples. Os níveis de vale em 24 horas são, no entanto, semelhantes.

As características farmacocinéticas da doxazosina – comprimidos de liberação controlada – resultaram em um perfil plasmático mais suave.

A relação pico/vale da doxazosina – comprimidos de liberação controlada – é menor que a metade da observada com a doxazosina sob a forma de comprimido simples.

No estado de equilíbrio (*steady state*), a biodisponibilidade relativa da doxazosina sob a forma de comprimidos de liberação controlada, comparada com a forma de comprimidos simples, foi de 54% para a dose de 4 mg e de 59% para a dose de 8 mg.

Os estudos de farmacocinética com a doxazosina – comprimidos de liberação controlada – em idosos não apresentaram alterações significativas em comparação aos pacientes mais jovens.

Biotransformação/Eliminação

A eliminação plasmática é bifásica, com uma meia-vida de eliminação terminal de 22 horas, o que fornece a base para a administração em dose única diária. A doxazosina é amplamente metabolizada e menos de 5% é excretado como fármaco inalterado.

Os estudos farmacocinéticos com a doxazosina sob a forma de comprimido simples em pacientes com insuficiência renal demonstraram não apresentar alterações significativas em comparação aos pacientes com função renal normal.

Há apenas dados limitados em pacientes com insuficiência hepática e sobre os efeitos dos fármacos de influência conhecida sobre o metabolismo hepático (p. ex., cimetidina). Em um estudo clínico com 12 indivíduos com insuficiência hepática moderada, uma dose única de doxazosina resultou em um aumento de 43% na área sob a curva (AUC) e uma redução de 40% no *clearance* oral aparente. Assim como ocorre com qualquer outro fármaco completamente metabolizado pelo fígado, o uso de doxazosina em pacientes com disfunção hepática deve ser feito cuidadosamente (vide item 5 - Advertências).

Aproximadamente 98% da doxazosina encontram-se ligados às proteínas plasmáticas.

A doxazosina é metabolizada primariamente 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 associados 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

Carduran® XL é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida às quinazolininas, doxazosina ou a qualquer outro componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão Postural / Síncope



Assim como todos os outros alfa-bloqueadores, um percentual muito pequeno de pacientes apresentaram hipotensão postural evidenciada por tontura, fraqueza ou, raramente, perda de consciência (síncope), principalmente no início da terapia. 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 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 Carduran® XL.

Uso com inibidores de PDE-5

O uso concomitante de doxazosina com inibidores da PDE-5 deve ser feito com cautela já que, em alguns pacientes, pode ocorrer hipotensão sintomática. Não foram conduzidos estudos com Carduran® XL.

Insuficiência Renal

Uma vez que 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.

Insuficiência 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 item 3 – Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Disfunções Gastrointestinais

Reduções significativas durante o período de retenção gastrointestinal de Carduran® XL podem influenciar o perfil farmacocinético e, portanto, a eficácia clínica do medicamento. Assim como ocorre com qualquer outro material que não sofre deformação, deve-se ter cautela na administração de Carduran® XL em pacientes com condições pré-existentes de estreitamento gastrointestinal grave (patológico ou iatrogênico).

Foram relatados casos raros de sintomas obstrutivos em pacientes com restrições conhecidas, associados com a ingestão de um outro medicamento também formulado com material não deformável.

Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa (IFIS)

Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa (IFIS – uma variação da síndrome da pupila pequena) foi observado em alguns pacientes que estavam em tratamento ou que foram previamente tratados com medicamentos bloqueadores alfa-1. A IFIS pode aumentar a incidência de complicações durante a cirurgia. O cirurgião oftálmico deve ser alertado com antecedência à cirurgia em relação ao uso corrente ou a utilização anterior de alfa bloqueadores pelo paciente.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia de doxazosina ainda não foram estabelecidas em crianças. Portanto, Carduran® XL não deve ser administrado a pacientes pediátricos.

Uso durante a 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 adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou lactantes, a segurança do uso de Carduran® XL nestas condições ainda não foi estabelecida. Dessa forma, durante a gravidez ou lactação, Carduran® XL deve ser utilizado quando, na opinião do médico, os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos.

Carduran® XL é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, 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 com Carduran® XL.

O paciente não deve tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento com Carduran® XL.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos: não há recomendação específica para essa faixa etária. A dose usual recomendada para adultos pode ser administrada para pacientes idosos.

Uso em crianças: a segurança e eficácia da doxazosina não foram estabelecidas para pacientes pediátricos (vide item 5 - Advertências).

Uso durante a gravidez e lactação: não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O uso em lactantes não é recomendado, a menos que na avaliação do médico os benefícios superem os riscos potenciais (vide item 5 - Advertências).



Uso na insuficiência hepática: o uso de Carduran® XL em pacientes com doença hepática deve ser feito com cuidado (vide item 5 - Advertências).

Uso na insuficiência renal: as doses de doxazosina não precisam ser ajustadas em pacientes com insuficiência renal (vide item 5 - Advertências).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com inibidores da PDE-5

O uso concomitante de doxazosina com inibidores da PDE-5 pode ocasionar hipotensão sintomática em alguns pacientes (vide item 5 - Advertências – Uso com inibidores da PDE-5). Não foram conduzidos estudos com Carduran® XL.

Outros

A maior parte da doxazosina (98%) está ligada às proteínas plasmáticas. Os dados *in vitro* no plasma humano indicam que a doxazosina não apresenta efeito sobre a ligação proteica da digoxina, varfarina, fenitoína ou indometacina. O mesilato de doxazosina sob a forma de comprimido simples foi administrado sem qualquer interação medicamentosa adversa nas experiências clínicas com diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueadores, anti-inflamatórios não-esteroides, antibióticos, hipoglicemiantes orais, agentes uricosúricos ou anticoagulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Carduran® XL comprimido de liberação controlada, deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

Características físicas e organolépticas do produto: Carduran® XL apresenta-se na forma de comprimidos revestidos brancos, redondos, com aproximadamente 9,0 mm de diâmetro com um orifício em um dos lados impresso com “cxl 4”.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Carduran® XL pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Os pacientes devem ser informados de que os comprimidos de Carduran® XL devem ser ingeridos inteiros, com uma quantidade suficiente de líquido. Os pacientes não devem mastigar, dividir ou triturar os comprimidos.

Os pacientes não devem se preocupar se por acaso notar nas fezes algo parecido com um invólucro/comprimido. Os comprimidos de Carduran® XL foram formulados sob a forma de uma cápsula não-absorvível, projetada especialmente para permitir a liberação lenta do fármaco para absorção. Quando o processo de absorção do medicamento se completa, o invólucro/comprimido vazio é eliminado pelo organismo.

Hiperplasia Prostática Benigna

Um número significativo de pacientes pode ser controlado com 4 mg em dose única diária. O efeito ideal da doxazosina pode levar até 4 semanas. Caso necessário, após esse período, a dose pode ser aumentada para 8 mg em dose única diária, conforme a resposta do paciente.

A dose máxima recomendada é de 8 mg administrados 1 vez ao dia.

Hipertensão

Os pacientes estabilizados com 1 a 4 mg diários de mesilato de doxazosina sob a forma de comprimidos simples podem ser controlados com sucesso com 4 mg/dia de Carduran® XL. Os pacientes estabilizados com 8 mg diários de mesilato de doxazosina sob a forma de comprimidos simples podem ser controlados com 8 mg diários de Carduran® XL.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar Carduran® XL 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 tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Abaixo segue a lista dos eventos adversos mais comumente relatados (> 1%) durante os estudos clínicos placebo-controlados realizados com Carduran® XL no período pré-comercialização. É importante enfatizar que os eventos relatados durante o tratamento não apresentam, necessariamente, uma relação causal com a terapia.

**Hipertensão**

Cardíaco: palpitação, taquicardia.
Ouvido e labirinto: vertigem.
Gastrointestinal: dor abdominal, boca seca, náusea.
Geral: astenia, dor no peito, edema periférico.
Musculoesquelético e tecido conjuntivo: dor nas costas, mialgia.
Vascular: hipotensão postural.
Sistema nervoso: tontura, dor de cabeça.
Respiratório, torácico e mediastinal: bronquite, tosse.
Pele e tecido subcutâneo: prurido.

Renal e urinário: cistite, incontinência urinária.

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

Ouvido e labirinto: vertigem.
Geral: astenia, edema periférico.
Gastrointestinal: dor abdominal, dispepsia, náusea.
Infecções e infestações: sintomas da gripe, infecção do trato respiratório, infecção do trato urinário.
Musculoesquelético e tecido conjuntivo: dor nas costas, mialgia.
Sistema nervoso: tontura, dor de cabeça, sonolência.
Respiratório, torácico e mediastinal: bronquite, dispneia, rinite.
Vascular: hipotensão, hipotensão postural.

Nos estudos clínicos em pacientes com HPB, a incidência de eventos adversos durante o tratamento com Carduran® XL (41%) foi semelhante àquela observada com o placebo (39%) e menor quando comparada com mesilato de doxazosina sob a forma de comprimido simples (54%).

O perfil de eventos adversos observado em pacientes idosos (> 65 anos) com HPB não demonstra nenhuma diferença quando comparado ao perfil observado na população mais jovem.

Na experiência pós-comercialização, os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados:

Sangue e linfático: leucopenia, trombocitopenia.

Ouvido e labirinto: tinido.

Olho: visão turva, síndrome intraoperatória da íris frouxa (vide “Advertências”).

Gastrointestinal: constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, boca seca, vômito.

Geral: fadiga, mal-estar, dor.

Hepatobiliar: colestase, hepatite, icterícia.

Sistema imunológico: reação alérgica.

Exames: testes da função hepática anormais, aumento de peso

Metabolismo e nutrição: anorexia.

Musculoesquelético e tecido conjuntivo: artralgia, câibra muscular, fraqueza muscular.

Sistema nervoso: tontura postural, hipoestesia, parestesia, síncope, tremor.

Psiquiátrico: agitação, ansiedade, depressão, insônia, nervosismo.

Renal e urinário: disúria, hematúria, disfunção urinária, aumento na frequência urinária, noctúria, poliúria, incontinência urinária.

Sistema reprodutivo e mama: ginecomastia, impotência, priapismo, ejaculação retrógrada.

Respiratório, torácico e mediastinal: agravamento de broncospasmo, tosse, dispneia, epistaxe.

Pele e anexos: alopecia, prurido, púrpura, rash cutâneo, urticária.

Vascular: rubor, hipotensão.

Os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados durante a fase experimental de comercialização entre os pacientes tratados para hipertensão, mas esses, em geral, não são distinguíveis dos sintomas que podem ocorrer na ausência de exposição à doxazosina: bradicardia, taquicardia, palpitação, dor no peito, angina do peito, infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e arritmias cardíacas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Caso a superdose resulte em hipotensão, o paciente deve ser imediatamente colocado na posição supina, com a cabeça para baixo ou deve-se infundir fluido intravenosamente a critério médico. Outras medidas de suporte devem ser tomadas se consideradas apropriadas em cada caso. 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**

MS – 1.0216.0046

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Fabricado por:

Pfizer Pharmaceuticals LLC

Barceloneta – Porto Rico

Embalado por:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Illertissen – Alemanha

Registrado, Importado e Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Indústria Brasileira.

Fale Pfizer 0800-7701575www.pfizer.com.br**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/jan/2013.

CXL06

