



Duomo HP[®]

(mesilato de doxasozina + finasterida)

Bula para profissional de saúde

Cápsula dura

2 mg + 5 mg

Duomo HP
(mesilato de doxazosina + finasterida)

Cápsula dura

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Embalagens contendo 20 ou 30 cápsulas contendo 2 mg de doxazosina (na forma de mesilato) e 5 mg de finasterida.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula contém:

doxazosina (na forma de mesilato*).....	2 mg
finasterida.....	5 mg
Excipientes** q.s.p.	1 cápsula

* Cada 1,213 mg de mesilato de doxazosina equivale a 1 mg de doxazosina base.

**Excipientes: lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, celulose microcristalina, amido, docusato de sódio, povidona, croscarmelose sódica, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O medicamento Duomo HP (mesilato de doxazosina + finasterida) está indicado no tratamento da hiperplasia prostática benigna em que haja sintomas relacionados à doença, como obstrução urinária ou sintomas obstrutivos (hesitação, intermitência, gotejamento, fluxo urinário fraco, esvaziamento incompleto da bexiga), sintomas irritativos (noctúria, frequência urinária, urgência, queimação), para redução de risco de retenção urinária aguda e redução de riscos de intervenções cirúrgicas, como ressecção transuretral da próstata e prostatectomia. Medicamentos contendo mesilato de doxazosina podem ser administrados 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 o mesilato de doxazosina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Características

Doxazosina

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. 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 adreno-receptor alfa-1, que está presente em grande quantidade no estroma prostático, cápsula prostática e colo da bexiga. O bloqueio do adreno-receptor alfa-1 diminui a resistência uretral e pode aliviar a obstrução e os sintomas da HPB. A administração de mesilato de doxazosina em pacientes com HPB sintomática, resulta em melhora significativa na urodinâmica e nos sintomas associados. Acredita-se que o efeito na HPB é resultado do bloqueio seletivo dos receptores alfa-adrenérgicos localizados no colo da bexiga, estroma e cápsula da próstata.

Finasterida

A finasterida é um inibidor específico da 5-alfa-redutase do tipo II, uma enzima intracelular que metaboliza a testosterona até o andrógeno mais potente, diidrotestosterona (DHT). Na hiperplasia prostática benigna (HPB), o aumento da glândula prostática é dependente da conversão da testosterona em DHT dentro da próstata. A finasterida é altamente eficaz na redução da DHT circulante e intraprostática. A finasterida não tem afinidade pelo receptor androgênico. O efeito da terapia com o produto nos eventos urológicos relacionados à HPB foi avaliado durante um período de 4 anos em 3.016 pacientes com sintomas de HPB moderados a graves. Neste estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo e multicêntrico, o tratamento com finasterida reduziu o risco de eventos urológicos em 51% e foi também associado à regressão acentuada e mantida do volume da próstata, aumento mantido do fluxo urinário e melhora sintomática.

Foi realizado um estudo de longo prazo, duplo-cego (seguimento médio de 4,5 anos), envolvendo 3.047 homens para comparar os efeitos de placebo, mesilato de doxazosina, finasterida e terapia combinada sobre as medidas da progressão clínica da hiperplasia prostática benigna. As doses de finasterida foram de 5 mg e de mesilato de doxazosina variaram de 1 a 8 mg com média de 4 mg, ambas em doses únicas diárias. John D. McConnell, et al, 2003, demonstraram que a retenção urinária aguda, incontinência urinária, insuficiência renal ou infecção urinária de repetição foram significativamente reduzidas pelo mesilato de doxazosina (39 por cento de redução de riscos, $P < 0,001$) e finasterida (Redução do risco de 34 por cento, $P = 0,002$), em comparação com placebo. A redução dos riscos com a terapia da combinação foi superior (66 por cento na comparação com placebo, $P < 0,001$) e significativa quando comparada aos componentes isolados mesilato de doxazosina ($P < 0,001$) ou finasterida ($P < 0,001$). Os riscos de retenção urinária aguda e da necessidade de terapia invasiva foi significativamente reduzida pela terapia combinada ($P < 0,001$) e finasterida ($P < 0,001$), mas não por mesilato de doxazosina. Houve melhora significativa dos sintomas com o mesilato de doxazosina e finasterida isoladas, embora a terapia combinada tenha apresentado resultados superiores que as medicações isoladas. A terapia combinada com mesilato de doxazosina e finasterida em longo prazo foi segura e reduziu significativamente o risco de progressão clínica geral da hiperplasia prostática benigna de forma superior a monoterapia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A finasterida é um inibidor específico da 5-alfa-redutase do tipo II. Sua biodisponibilidade média de um comprimido de 5 mg foi de 63% (faixa de 34 a 108%) em um estudo em indivíduos masculinos saudáveis. A biodisponibilidade não é afetada pelos alimentos. A finasterida atravessa a barreira hemato-encefálica. A biotransformação é hepática. Meia-vida: média de 6 horas (faixa de 3 a 16 horas) após uma dose única de 5 mg em indivíduos masculinos saudáveis de 45 a 60 anos de idade; aproximadamente de 8 horas em indivíduos de 70 anos de idade ou mais. Tempo para atingir a concentração de pico plasmático: 1 a 2 horas. Duração da ação: dose única - redução na concentração sérica de DHT: 24 horas; doses múltiplas - concentrações de DHT retornam aos níveis de pré-tratamento dentro de aproximadamente 2 semanas após retirada da terapia diária. A próstata retorna ao tamanho de pré-tratamento em cerca de 4 meses. Eliminação: fecal, 57% (faixa de 51 a 64%), como metabólitos; renal, 39% (faixa de 32 a 46%), como metabólitos. Na insuficiência renal, a excreção urinária dos metabólitos está diminuída, mas a excreção fecal dos metabólitos está aumentada; assim, não é necessário ajuste da posologia.

O mesilato de 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, o mesilato de doxazosina age em pacientes com HPB. A administração de mesilato 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 adrenorreceptores alfa-1 localizados nos vasos sanguíneos. Com dose única diária, reduções clinicamente significantes da pressão sanguínea são obtidas durante todo o dia até 24 horas após a administração. Ocorre uma redução gradual da pressão sanguínea, com picos máximos observados geralmente em 2-6 horas após a administração. Nos pacientes com hipertensão, a pressão sanguínea durante o tratamento com mesilato de doxazosina é similar tanto na posição supina quanto em pé. Ao contrário dos agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos não-seletivos, não foi observado o aparecimento de tolerância na terapia em longo prazo. O mesilato de doxazosina tem demonstrado uma eficácia e segurança estáveis em tratamentos prolongados (acima de 48 meses) de pacientes com HPB. O mesilato de doxazosina mostrou-se livre de efeitos metabólicos adversos e é adequado para uso em pacientes com asma, diabetes, disfunção do ventrículo esquerdo, gota e idosos. Após administração oral de doses terapêuticas, o mesilato de doxazosina é bem absorvida com picos sanguíneos em torno de 2 horas. 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. O mesilato de doxazosina é extensamente metabolizado e menos de 5% é excretado como fármaco inalterado. Estudos farmacocinéticos em idosos e pacientes com insuficiência renal não têm demonstrado diferenças farmacocinéticas

importantes quando comparados a indivíduos mais jovens com função renal normal. Existem apenas dados limitados em pacientes com disfunção hepática.

Foram estudadas possíveis interações farmacocinéticas da associação de finasterida + mesilato de doxazosina, em estudo de biodisponibilidade relativa, e concluiu-se que a associação de um comprimido revestido de finasterida e um comprimido de mesilato de doxazosina em uma única cápsula não compromete a absorção ou perfil farmacocinético dos produtos, além de não apresentar maior incidência de eventos adversos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres, crianças e hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

Categoria de risco gestacional: X - estudos em animais ou humanos têm demonstrado que o medicamento causa alterações fetais ou há evidência de aumento no risco para o feto com base na experiência em humanos ou ambos. O risco supera claramente qualquer possível benefício. Consideram-se perigosos os medicamentos e substâncias incluídos nesta categoria.

Não utilize este produto se você tem histórico de hipersensibilidade (alergia) às quinazolininas (classe química a que pertence ao mesilato de doxazosina) ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com grandes volumes urinários residuais e/ou fluxo urinário drasticamente reduzido, deverão ser cuidadosamente monitorizados quanto à doença urológica obstrutiva. Efeitos no PSA e detecção de câncer na próstata: nenhum benefício clínico foi demonstrado ainda em pacientes com câncer de próstata tratados com finasterida.

Pacientes com hiperplasia prostática benigna e níveis elevados de antígeno específico prostático (PSA) foram monitorizados em estudos clínicos controlados com dosagens em série do PSA e biópsias da próstata. Nesses estudos, a finasterida não demonstrou alterar a taxa de detecção de câncer de próstata. A incidência total de câncer de próstata não foi significativamente diferente em pacientes tratados com finasterida ou placebo.

Recomenda-se a realização de toque retal bem como de outras avaliações para detecção do câncer da próstata, antes do início da terapia com finasterida e periodicamente durante o tratamento. A concentração de PSA no soro é também utilizada para a detecção do câncer de próstata.

A finasterida provoca redução de cerca de 50% nas concentrações séricas de PSA em pacientes com HPB, mesmo na presença de câncer da próstata. Esta redução dos níveis de PSA em pacientes com HPB tratados com finasterida deve ser considerada quando se avaliar dados de PSA e não exclui a possibilidade de ocorrência concomitante de câncer de próstata. Esta redução é previsível em todas as faixas de valores de PSA, embora possam variar em cada paciente. A análise de dados de PSA de mais de 3.000 pacientes no estudo de segurança e eficácia em longo prazo de finasterida de 4 anos, duplo-cego e controlado com placebo, confirmou que em pacientes típicos tratados com finasterida por seis meses ou mais, os valores de PSA deveriam ser duplicados para comparação com os valores normais de pacientes não-tratados. Este ajuste preserva a sensibilidade e a especificidade do ensaio de PSA e conserva sua capacidade de detectar câncer de próstata. Qualquer aumento sustentado nos níveis de PSA em pacientes tratados com finasterida deve ser cuidadosamente avaliado, inclusive quanto à não aderência ao tratamento com finasterida. Assim como com qualquer outro fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, o mesilato de doxazosina deve ser administrado com cautela em pacientes com evidência de insuficiência hepática.

No estudo clínico de biodisponibilidade relativa de Duomo HP (mesilato de doxazosina + finasterida) não foi observado hipotensão postural relacionada à medicação. No entanto, alguns pacientes em uso de medicamentos semelhantes como, por exemplo, o mesilato de doxazosina, apresentaram hipotensão postural (queda da pressão quando da mudança de posição do corpo), que pode ser percebida pelo aparecimento de tontura, fraqueza e raramente desmaio, principalmente no início do uso do medicamento. Neste caso, o paciente deve perguntar ao médico como evitar esses sintomas e quais as medidas que devem ser tomadas no caso delas aparecerem.

Não opere máquinas ou dirija veículos, especialmente no início do tratamento com este produto. Sua habilidade para essas tarefas pode estar prejudicada.

CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE E FERTILIDADE

Não foi observada evidência de efeito carcinogênico em estudo de 24 meses de duração em ratos recebendo doses de finasterida de até 320 mg/kg/dia (3.200 vezes a dose recomendada de 5 mg/ dia para o homem). Em um estudo de carcinogenicidade de 19 meses de duração em camundongos, foi observado aumento estatisticamente significativo ($p <$ Duomo_HP_V3_VP

VERSÃO 03 da RDC 47 – Esta versão altera a VERSÃO 02

0,05) na incidência de adenoma de célula de Leydig testicular com doses de 250 mg/kg/dia (2.500 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para o homem); não foram observados adenomas em camundongos recebendo doses de 2,5 ou 25 mg/kg/dia (25 a 250 vezes a dose recomendada para o homem de 5mg/dia, respectivamente). Em camundongos recebendo doses de 25 mg/kg/dia e em ratos recebendo doses maiores ou iguais a 40 mg/kg/dia (250 e > 400 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para o homem, respectivamente), foi observado aumento da incidência de hiperplasia da célula de Leydig. Foi demonstrada correlação positiva entre as alterações proliferativas das células de Leydig e o aumento dos níveis (2 - 3 vezes acima do controle) de hormônio luteinizante (LH) em ambas espécies de roedores tratadas com altas doses de finasterida. Este fato sugere que as alterações das células de Leydig são conseqüências dos níveis elevados de LH no soro e não a um efeito direto da finasterida. Não foram observadas alterações das células de Leydig relacionadas à droga, nem em ratos nem em cães tratados com finasterida durante 1 ano, com doses de 20 mg/kg/dia e 45 mg/kg/dia (200 e 450 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para o homem, respectivamente) nem em camundongos tratados por 19 meses com doses de 2,5 mg/kg/dia (25 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para o homem).

Em um estudo de aberração cromossômica in vivo, em camundongos, não foram observados aumentos na aberração cromossômica relacionados ao tratamento com finasterida nas doses máximas toleradas (250 mg/kg/dia; 2.500 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para o homem).

Em coelhos do sexo masculino, sexualmente maduros, tratados com 80 mg/kg/dia de finasterida (800 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para o homem) por até 12 semanas, não foi observado efeito na fertilidade, na contagem de espermatozoides, nem no volume do ejaculado. Em ratos do sexo masculino, sexualmente maduros, tratados com a mesma dose de finasterida, não se observou efeitos significativos na fertilidade após 6 ou 12 semanas de tratamento; contudo, quando o tratamento se prolongava até 24 a 30 semanas, houve aparente redução na fertilidade e na fecundidade, juntamente com decréscimo significativo, nos pesos das vesículas seminais e da próstata. Todos os efeitos foram reversíveis em um período de 6 semanas, após interrupção do tratamento. O decréscimo da fertilidade em ratos tratados com finasterida é secundário ao seu efeito sobre os órgãos sexuais acessórios (próstata e vesículas seminais) resultando na deficiência de formação do tampão seminal. O tampão seminal é essencial para a fertilidade normal em ratos e não é relevante no homem que não forma tampão copulatório. Não foi observado efeito relacionado à droga, em testículos ou na performance sexual em ratos e coelhos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A finasterida não parece afetar significativamente o sistema metabolizador de drogas ligado ao citocromo P-450. A maior parte (98%) do mesilato de doxazosina está ligado a proteínas plasmáticas. O mesilato de doxazosina tem sido administrado sem qualquer interação adversa com diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueadores, agentes anti-inflamatórios não-esteroidais, antibióticos, hipoglicemiantes orais, agentes uricosúrios ou anticoagulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade deste medicamento é de 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.

Cápsula de gelatina dura verde/verde nº 0 contendo um comprimido branco e um comprimido revestido amarelo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas devem ser tomadas inteiras e engolidas com auxílio de líquidos. A dose recomendada é de uma cápsula de Duomo HP (mesilato de doxazosina + finasterida) uma vez ao dia, em qualquer hora do dia, obedecendo sempre o mesmo horário ao longo do tratamento. A duração da terapia dependerá do médico prescritor e da resposta clínica do paciente.

Uso em Idosos: a mesma dose recomendada para adultos jovens pode ser utilizada em idosos. Conforme indicação médica, pode ser recomendado o início da utilização de mesilato de doxazosina numa dose menor em pacientes idosos. Nestes casos, a associação Duomo HP (mesilato de doxazosina + finasterida) não está indicada.

Uso em pacientes com insuficiência renal: as doses usuais podem ser administradas nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: este produto deve ser administrado com cuidado nesses pacientes (vide "Advertências").

Uso em crianças: não use este produto em crianças, sua segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (vide "Advertências").

Este medicamento é de uso contínuo.

Duomo_HP_V3_VP

VERSÃO 03 da RDC 47 – Esta versão altera a VERSÃO 02

Instruções no esquecimento da dose:

Caso você se esqueça de tomar uma dose do produto no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que se lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima. Neste caso, não tome o medicamento em dobro 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

Reação muito comum (> 1/10): A

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): B

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): C

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): D

Reação muito rara (< 1/10.000): E

Ouvido e labirinto: vertigem (B), zumbido.

Geral: fraqueza (B), cansaço, inchaço, mal-estar, dor, aumento de peso.

Gastrointestinal: dor abdominal (B), má digestão, náusea (B), constipação (B), diarreia (A), queimação, flatulência, boca seca e vômito.

Infecções e infestações: sintomas da gripe, infecção do trato respiratório (B), infecção do trato urinário.

Musculoesquelético: dor nas costas, dor articular, cãibra, fraqueza e dor muscular.

Sistema nervoso: tontura (A), dor de cabeça (A), sonolência (B), tontura postural (tontura devido à mudança de posição do corpo), diminuição de várias formas de sensibilidade, sensação anormal como ardor, formigamento e coceira percebidos na pele e sem motivo aparente, desmaio, tremor.

Respiratório: bronquite, falta de ar (B), rinite, piora de asma, tosse, hemorragia nasal.

Vascular: pressão baixa (B), hipotensão postural (diminuição da pressão sanguínea com a mudança de posição do corpo) (B), rubor.

Hematopoiético: leucopenia (redução de leucócitos no sangue, que são células que participam no processo de defesa imunológica do organismo), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue; as plaquetas participam do processo de coagulação do sangue).

Olho: visão turva.

Hepatobiliar: colestase (parada ou dificuldade da excreção da bile), hepatite (inflamação do fígado), icterícia (deposição de pigmentos biliares no tegumento provocando uma cor amarela na pele e mucosas).

Sistema imunológico: reação alérgica, hipersensibilidade, incluindo angioedema.

Exames: testes da função hepática anormais.

Metabolismo e nutrição: falta de apetite, aumento de peso.

Psiquiátrico: agitação, ansiedade (B), depressão, insônia, nervosismo.

Sistema urinário: disúria (dificuldade / dor para urinar), hematúria (sangue na urina), disfunção urinária, aumento na frequência urinária, noctúria (necessidade de urinar frequentemente à noite), poliúria (secreção e excreção excessiva de urina) (B), incontinência urinária (dificuldade em controlar a urina).

Sistema reprodutivo: ginecomastia (aumento das mamas no homem) (B), impotência e priapismo (ereção persistente e dolorosa do pênis) e ejaculação retrógrada (durante a relação sexual, o esperma em vez de sair pela uretra, toma a direção da bexiga), impotência (B), dificuldades de ejaculação (B), alargamento das mamas (B).

Pele e anexos: alopecia (perda de cabelo), prurido (coceira), púrpura (extravasamento de sangue para fora dos capilares da pele ou mucosa formando manchas), *rash* cutâneo (erupção na pele) (C), urticária.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Se você tomar uma dose excessiva deste produto pode ocorrer hipotensão e, nesse caso, você deve ficar na posição deitada com a face para cima e procurar o médico imediatamente.

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

M.S.: 1.0043. 1076

Farm. Resp.: Dra. Maria Benedita Pereira – CRF-SP 30.378

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano).

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6

Itapevi - SP

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira