

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cardura GITS 4 mg comprimidos de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de libertação modificada contém 4,85 mg de mesilato de doxazosina equivalente a 4 mg de doxazosina.

Excipiente com efeito conhecido:
Sódio - 11,4 mg por comprimido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação modificada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cardura GITS está indicado no tratamento dos sintomas clínicos da hiperplasia benigna da próstata (HBP) e na redução do fluxo urinário associado à HBP. Cardura GITS pode ser usado nestes doentes quer sejam hipertensos ou normotensos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Cardura GITS pode ser administrado com ou sem alimentos.
Os comprimidos de libertação modificada de Cardura GITS devem ser deglutidos inteiros, com uma quantidade suficiente de líquido. Os doentes não deverão mastigar, dividir ou esmagar os comprimidos de libertação modificada (ver secção 4.4).

Um número significativo de doentes será controlado com uma única dose diária de 4 mg. Poderão decorrer até 4 semanas para que o efeito ótimo de Cardura GITS seja obtido. Se necessário, a dose pode ser aumentada até uma dose diária de 8 mg, de acordo com a resposta do doente.

A dose máxima recomendada é de 8 mg, uma vez por dia.

Idosos

É recomendada a administração da dose normal do adulto.

Insuficiência renal

Uma vez que a farmacocinética da doxazosina não se altera nos doentes com insuficiência renal e por não existir evidência de que doxazosina agrave a disfunção renal prévia, podem usar-se, nestes doentes, as doses habituais.

Insuficiência hepática

Ver secção 4.4.

População pediátrica

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

4.3 Contraindicações

Cardura GITS está contraindicado em:

- doentes com reconhecida hipersensibilidade às quinazolininas (por ex., prazosina, terazosina, doxazosina) ou a qualquer um dos excipientes, mencionados na secção 6.1.
- doentes com história de hipotensão ortostática.
- doentes com hiperplasia benigna da próstata e congestão do trato urinário superior, infecção crónica do trato urinário ou pedras na bexiga.
- doentes com história de obstrução gastrointestinal, obstrução esofágica, ou qualquer grau de redução do diâmetro do lúmen do trato gastrointestinal.
- doentes com hipotensão

A doxazosina está contraindicada como monoterapia em doentes quer com regurgitamento da bexiga ou anúria com ou sem insuficiência renal progressiva.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Informação a ser dada ao doente

Os doentes devem ser informados que os comprimidos de Cardura GITS devem ser deglutidos inteiros. Os doentes não devem mastigar, dividir ou esmagar os comprimidos.

Nos comprimidos de libertação modificada de Cardura GITS o composto ativo está rodeado por um invólucro inerte, não absorvível, e que foi especialmente concebido para controlar a libertação do fármaco durante um período prolongado. Após trânsito através do trato gastrointestinal, o invólucro vazio do comprimido é eliminado do organismo.

Os doentes devem ser avisados para não se preocuparem se, ocasionalmente, observarem nas suas fezes a presença de algo que se assemelha a um comprimido.

Um curto tempo de trânsito através do trato gastrointestinal (por ex. após uma ressecção cirúrgica) pode resultar numa absorção incompleta. Considerando o tempo de semivida longo da doxazosina, desconhece-se a relevância clínica deste facto.

Início da terapêutica

Devido às propriedades alfa-bloqueadoras da doxazosina, particularmente no início da terapêutica, os doentes podem apresentar hipotensão postural, evidenciada por tonturas e fraqueza, ou raramente, perda de consciência (síncope). Assim, no início da terapêutica, é prudente na prática clínica monitorizar a pressão sanguínea de modo a minimizar os potenciais efeitos posturais. Durante a fase inicial da terapêutica com Cardura GITS, o doente deve ser alertado a evitar situações onde possa lesionar-se devido à ocorrência de tonturas e fraqueza.

Utilização em doentes com doenças cardíacas agudas

Tal como com outros fármacos anti-hipertensores vasodiladores, é prudente na prática clínica aconselhar precaução quando se administra doxazosina a doentes com as seguintes doenças cardíacas agudas:

- edema pulmonar devido a estenose aórtica ou mitral
- insuficiência cardíaca de alto débito

- insuficiência cardíaca direita devido a embolismo pulmonar ou derrame pericárdico
- insuficiência cardíaca ventricular esquerda com baixa pressão de enchimento

Utilização em doentes com insuficiência hepática

À semelhança de outros fármacos totalmente metabolizados pelo fígado, a doxazosina deve ser administrada com precaução aos doentes com evidências de afeção hepática (ver secção 5.2). Dado não existir experiência clínica em doentes com afeção hepática grave não se recomenda a utilização de doxazosina nestes doentes.

Alterações gastrointestinais

A redução acentuada do tempo de permanência gastrointestinal de Cardura GITS pode influenciar o perfil farmacocinético e, por conseguinte, a eficácia clínica do fármaco. À semelhança do que sucede com outros materiais não deformáveis, deve ter-se precaução ao administrar Cardura GITS a doentes com estenose gastrointestinal grave preexistente (patológica ou iatrogénica).

Têm sido descritos casos raros de sintomas obstrutivos em doentes com estenose conhecida associada à ingestão de outro fármaco apresentado igualmente numa formulação de libertação prolongada não deformável.

Administração concomitante de inibidores da PDE-5

A utilização concomitante de doxazosina com inibidores da 5-fosfodiesterase (PDE-5) (por ex., sildenafil, tadalafil, vardenafil) deve ser feita com precaução, pois ambos os medicamentos têm efeitos vasodilatadores e podem desencadear hipotensão sintomática em alguns doentes. Para reduzir o risco de hipotensão ortostática, é recomendado iniciar a terapêutica com inibidores da PDE-5, apenas se o doente a tomar bloqueadores alfa estiver hemodinamicamente estável. Adicionalmente, é recomendado iniciar o tratamento com inibidores da PDE-5 com a menor dose possível e respeitar um intervalo de 6 horas após a toma da doxazosina. Não foram realizados estudos com a doxazosina na formulação GITS.

Doentes sujeitos a cirurgia às cataratas

Foi observada Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (“Intraoperative Floppy Iris Syndrome” – IFIS, uma variante da síndrome da pupila pequena) durante cirurgia às cataratas, em alguns doentes 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. Dado que, a IFIS pode conduzir a um aumento das complicações dos procedimentos durante a cirurgia, os médicos que operem cataratas e as equipas de oftalmologia, devem ser informados se os doentes programados para a operação às cataratas estão a ser ou foram tratados com bloqueadores alfa 1.

Priapismo

Foram notificados casos de ereções prolongadas e priapismo com bloqueadores alfa 1, incluindo a doxazosina, no período de pós-comercialização. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode causar lesões do tecido peniano e perda permanente de potência, pelo que o doente deve procurar assistência médica de imediato.

Rastreio de cancro da próstata

O carcinoma da próstata causa muitos dos sintomas associados a HBP e as duas perturbações podem coexistir. Antes de iniciar a terapêutica com doxazosina para o tratamento dos sintomas de HBP, deverá ser excluída a presença de carcinoma da próstata.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A utilização concomitante de doxazosina e inibidores da 5-fosfodiesterase (por ex., sildenafil, tadalafil, vardenafil) e doxazosina poderá desencadear hipotensão sintomática em alguns doentes (ver secção 4.4). Não foram realizados estudos com a doxazosina na formulação GITS.

A maior parte da doxazosina plasmática (98%) está ligada às proteínas. Dados obtidos in vitro com o plasma humano indicam que a doxazosina não interfere com a ligação da digoxina, da varfarina, da fenitoína ou da indometacina às proteínas.

Estudos in vitro sugerem que a doxazosina é um substrato do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Deve ter-se precaução quando se administra doxazosina concomitantemente com um inibidor forte do CYP 3A4, tais como claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina ou voriconazol (ver secção 5.2).

A doxazosina tem sido administrada na prática clínica sem qualquer interação medicamentosa adversa comos diuréticos tiazídicos, a furosemida, os bloqueadores beta, os anti-inflamatórios não esteroides, os antibióticos, os hipoglicemiantes orais, os agentes uricosúricos ou os anticoagulantes. No entanto, dados de estudos de interação entre medicamentos não estão presentes.

A doxazosina potencia a atividade de diminuição da pressão arterial de outros alfa-bloqueadores e outros anti-hipertensores.

Num ensaio aberto, aleatorizado controlado com placebo, em 22 voluntários saudáveis do sexo masculino, a administração de uma dose única de 1 mg de doxazosina no dia 1 num regime oral de 4 dias de cimetidina (400 mg duas vezes ao dia) resultaram num aumento de 10% na AUC média da doxazosina, e nenhuma alteração estatisticamente significativas na C_{máx} média e semivida 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não aplicável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de condução de veículos ou de utilização de máquinas pode estar alterada, em especial no início da terapêutica com Cardura GITS.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos secundários foram observados e notificados durante o tratamento com Cardura GITS, nas seguintes frequências: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados	Frequência	Efeitos indesejáveis
---	------------	----------------------

MedDRA		
Infeções e infestações	Frequentes	Infeções do trato respiratório, infeções do trato urinário
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raros	Leucopenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reação medicamentosa alérgica
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Anorexia, gota, aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Ansiedade, depressão, insónia
	Muito raros	Agitação, nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, cefaleias, sonolência
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral, hipoestesia, síncope, tremor
	Muito raros	Tonturas posturais, parestesia
Afeções oculares	Muito raros	Visão turva
	Desconhecida	Síndrome de Íris Flácida Intraoperatória (ver secção 4.4)
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigens
	Pouco frequentes	Acufenos
Cardiopatias	Frequentes	Palpitações, taquicardia
	Pouco frequentes	Angina de peito, enfarte do miocárdio
	Muito raros	Bradicardia, arritmias cardíacas
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão, hipotensão postural
	Muito raros	Rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Bronquite, tosse, dispneia, rinite
	Pouco frequentes	Epistaxe
	Muito raros	Broncospasmos
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Dor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas
	Pouco frequentes	Obstipação, diarreia, flatulência, vômitos, gastroenterite
	Raros	Obstrução gastrointestinal
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Testes da função hepática anómalos
	Muito raros	Colestase, hepatite, icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Prurido
	Pouco frequentes	Erupção cutânea
	Muito raros	Alopecia, púrpura, urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Lombalgia, mialgia
	Pouco frequentes	Artralgia
	Muito raros	Cãibras, fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Cistite, incontinência urinária
	Pouco frequentes	Disúria, hematúria,

		frequência da micção
	Muito raros	Alteração na micção, noctúria, poliúria, aumento da diurese
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Impotência
	Muito raros	Ginecomastia, priapismo
	Desconhecida	Ejaculação retrógrada
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Astenia, dor no peito, sintomas gripais, edema periférico
	Pouco frequentes	Dor, edema facial
	Muito raros	Fadiga, mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Aumento de peso

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Caso a sobredosagem provoque hipotensão, o doente deve ser imediatamente colocado em decúbito dorsal com a cabeça mais baixa. Outras medidas de suporte podem estar indicadas de acordo com as necessidades individuais. Dada a elevada ligação da doxazosina às proteínas, a diálise não está indicada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

7.4.2.1. Aparelho Geniturinário. Outros medicamentos usados em disfunções geniturinárias.

Medicamentos usados nas perturbações da micção. Medicamentos usados na retenção urinária

3.4.4.1 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Depressores da atividade adrenérgica. Bloqueadores alfa

Código ATC: C02CA04

A administração de Cardura GITS a doentes com hiperplasia benigna da próstata sintomática produz melhoria significativa na urodinâmica e nos sintomas. Pensa-se que o efeito na hiperplasia benigna da

próstata resulte do bloqueio seletivo dos recetores alfa-adrenérgicos localizados no estroma muscular prostático, cápsula e colo vesical.

A doxazosina mostrou ser um bloqueador eficaz dos recetores alfa₁-adrenérgicos do sub-tipo A₁ que correspondem a mais de 70% do total dos sub-tipos de recetores presentes na próstata. Este facto explica a ação da doxazosina em doentes com hiperplasia benigna da próstata.

Cardura GITS demonstrou eficácia e segurança constantes em tratamentos a longo prazo da hiperplasia benigna da próstata.

Cardura GITS administrado no regime posológico recomendado exerce um efeito nulo ou reduzido sobre a pressão arterial de doentes normotensos.

Num ensaio clínico controlado, o tratamento com doxazosina em doentes com disfunção erétil foi associado a uma melhoria da função sexual.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de doses terapêuticas, a doxazosina da formulação GITS é bem absorvida atingindo gradualmente picos séricos após 8 a 9 horas. Os picos séricos são, aproximadamente, um terço dos atingidos com a mesma dose da formulação convencional. No entanto, as concentrações mínimas às 24 horas são semelhantes.

As características farmacocinéticas do Cardura GITS conduzem a um perfil plasmático mais suave.

A relação "pico/vale" do Cardura GITS é inferior a metade da observada com a formulação convencional.

No estado de equilíbrio, a biodisponibilidade relativa da doxazosina proveniente de Cardura GITS, em comparação com a formulação convencional, foi de 54% para a dose de 4 mg e de 59% para a de 8 mg.

Estudos farmacocinéticos com o Cardura GITS em doentes idosos demonstraram não haver diferenças significativas em relação a doentes mais jovens.

Biotransformação/Eliminação

A eliminação plasmática é bifásica com uma semivida de eliminação terminal de 22 horas o que permite o regime de uma única dose diária. A doxazosina é extensivamente metabolizada sendo menos de 5% do fármaco excretado sob a forma inalterada.

Estudos farmacocinéticos com a formulação convencional em doentes com insuficiência renal não mostraram alterações significativas relativamente aos doentes com função renal normal.

Existem apenas dados limitados sobre a utilização de doxazosina em doentes com insuficiência hepática e sobre o efeito de medicamentos que influenciam o metabolismo hepático (por ex., cimetidina). Num ensaio clínico em 12 doentes com insuficiência hepática moderada, uma dose única de doxazosina resultou num aumento de 43% na AUC e numa diminuição aparente da depuração oral de 40%. À semelhança de qualquer fármaco metabolizado pelo fígado, a utilização de doxazosina em doentes com função hepática alterada deve ser efetuada com precaução (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Aproximadamente 98% da doxazosina está ligada às proteínas plasmáticas.

A doxazosina é essencialmente metabolizada por O-desmetilação e hidroxilação. A doxazosina é extensamente metabolizada no fígado. Estudos in vitro sugerem que a via primária de eliminação é a via

do CYP 3A4. No entanto, as vias metabólicas do CYP 2D6 e CYP 2C9 também estão envolvidas na eliminação, mas numa menor extensão.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade:

A administração crónica na dieta (durante 24 meses) de doxazosina em doses até à máxima tolerada não provocou aumento na incidência de neoplasias no rato. A dose mais elevada avaliada neste estudo esteve associada a um valor de AUC (medida da exposição sistémica) cerca de 8 vezes superior ao AUC dos seres humanos. O fármaco também não evidenciou atividade carcinogénica no ratinho.

Mutagenicidade:

Os estudos de mutagenicidade, in vitro e in vivo, não revelaram potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva:

Estudos com ratos revelaram uma redução na fertilidade em machos tratados com doxazosina em doses orais de 20 mg/kg/dia (mas não com doses de 5 ou 10 mg/kg/dia), com uma AUC cerca de 4 vezes superior à AUC do ser humano a receber doses de 12 mg/dia. Este efeito foi reversível duas semanas após a retirada do fármaco.

Não existem registos de quaisquer efeitos provocados pela doxazosina na fertilidade masculina do ser humano.

A doxazosina não evidenciou potencial teratogénico em ratos ou coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Óxido de polietileno

Cloreto de sódio

Hipromelose

Óxido de ferro vermelho (E172)

Estearato de magnésio.

Revestimento:

Opadry YS-2-7063 branco (contém dióxido de titânio (E171), hipromelose e macrogol 3350)

Acetato de celulose

Macrogol 3350

Tinta de impressão: tinta preta S-1-8106 (contém pharmaceutical glaze e óxido de ferro preto (E172)).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blisters de Alu/Alu.

Embalagens de 10, 20, 28, 30 e 56 comprimidos de libertação modificada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

Países Baixos

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4594180 - 10 comprimidos de libertação modificada, 4 mg, blisters de Alu/Alu

N.º de registo: 3080082 - 20 comprimidos de libertação modificada, 4 mg, blisters de Alu/Alu

N.º de registo: 5466032 - 28 comprimidos de libertação modificada, 4 mg, blisters de Alu/Alu

N.º de registo: 4594289 - 30 comprimidos de libertação modificada, 4 mg, blisters de Alu/Alu

N.º de registo: 3080181 - 56 comprimidos de libertação modificada, 4 mg, blisters de Alu/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de dezembro de 1999

Data da última renovação: 28 de fevereiro de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2020