

# TAMSULON®

## cloridrato de tansulosina



**Atenção:** Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

### USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Este medicamento é contra-indicado para mulheres e crianças. Não há contra-indicações no uso para idosos.

O tratamento de pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina <10 ml/min) ou de pacientes com insuficiência hepática grave deve ser feito com cautela, uma vez que não há estudos de tais pacientes.

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se observaram interações na administração concomitante com atenolol, enalapril, nifedipina ou teofilina.

A administração concomitante com cimetidina produz elevação dos níveis plasmáticos de tansulosina. Já a administração associada à furosemida produz queda dos níveis plasmáticos de tansulosina. O ajuste de dose, nestes casos, só é necessário se os níveis plasmáticos de tansulosina estiverem fora da faixa de posologia indicada. A administração simultânea de outros antagonistas do receptor alfa1 adrenérgico pode ocasionar ou aumentar os sintomas de hipotensão. Quando ingerido com alimentos, TAMSULON® pode ter sua absorção diminuída, por isso aconselha-se que seja ingerido após o desjejum leve.

*In vitro*, nem diazepam, nem propranolol, triclormetazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida ou sinvastatina e nem varfarina modificam a fração livre de tansulosina no plasma humano. Tampouco a tansulosina modifica as frações livres de diazepam, propranolol, triclormetazida e clormadinona.

Não se observaram interações no metabolismo hepático em estudos *in vitro* com frações microsomais de fígado (representativas do sistema enzimático vinculado ao citocromo P450) que metaboliza o fármaco, afetando amitriptilina, salbutamol, glibenclamida e finasterida. Contudo, o diclofenaco e a varfarina podem aumentar a velocidade de eliminação da tansulosina.

### REAÇÕES ADVERSAS

Durante o uso de TAMSULON® relataram-se as seguintes reações adversas: vertigem, ejaculação anormal (ejaculação retrógrada ou ausência de ejaculação). Na maioria dos pacientes a ejaculação anormal (76%) ocorreu dentro das primeiras 2 ou 3 semanas de tratamento e foi reversível na retirada da droga. Menos frequentemente, cefaleia, astenia, hipotensão ortostática, palpitações e rinite.

Reações gastrointestinais tais como náusea, vômito, diarreia e constipação podem ocorrer ocasionalmente.

Reações de hipersensibilidade tais como erupção cutânea, prurido e urticária podem ocorrer ocasionalmente. Angioedema foi relatado raramente.

Há raros relatos de síncope e muito raros de priapismo.

### SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose aguda. Após uma superdose, teoricamente, pode ocorrer hipotensão aguda. Neste caso, deverá ser mantida a função cardiovascular através de terapia de suporte. Se necessário, pode-se utilizar vasopressores. Deve-se também monitorizar a função renal e aplicar medidas de suporte gerais. Induções a vômito e lavagem gástrica são indicadas para impedir a absorção de superdose.

### ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C) e ao abrigo da luz e umidade.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação.

### IV) Dizeres legais

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. MS - 1.2214.0025

Resp. Téc: Maria Rita Maniesi - CRF-SP nº 9.960

Fabricado por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,

Sede: Rua: Suíça, 3400- Pindamonhangaba - SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 - Indústria Brasileira

SAC: 0800-166575

349046.00



### I) Identificação do medicamento

**TAMSULON®**  
cloridrato de tansulosina

Cápsula de liberação controlada.  
Embalagens com 20 e 30 cápsulas.

### USO RESTRITO A PACIENTES DO SEXO MASCULINO E ADULTOS

#### USO ORAL

Cada cápsula de TAMSULON® contém:  
Cloridrato de tansulosina (equivalente a 0,37 mg de tansulosina) ..... 0,4 mg  
Excipientes: sacarose, povidona, talco, polímero acrílico, etilcelulose, migliol, amido, metanol, álcool isopropílico, água destilada.

### II) Informações ao paciente

#### AÇÃO DO MEDICAMENTO

TAMSULON® é um bloqueador da ação dos receptores adrenérgicos da próstata, diminuindo o crescimento anormal da próstata. TAMSULON® reduz a tensão da musculatura da próstata e da uretra promovendo aumento do fluxo urinário. O tempo médio estimado do início de ação é entre 4 e 8 horas.

#### INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

TAMSULON® é indicado no tratamento dos sintomas funcionais da hiperplasia prostática benigna (crescimento anormal da próstata).

#### RISCOS DO MEDICAMENTO

##### Contra-indicações

TAMSULON® é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula, nos casos de pressão baixa ortostática e problemas graves no fígado. Devido à possibilidade de ocorrerem tonturas, deve-se ter cautela ao conduzir ou operar máquinas.

**Este medicamento é contra-indicado para mulheres e crianças.**

**Este medicamento é contra-indicado na faixa etária abaixo de 16 anos.**

##### Precauções

Não há dados sobre a influência de TAMSULON® na capacidade de conduzir ou operar máquinas; contudo, devido à possibilidade de ocorrerem tonturas, deve-se alertar aos pacientes para que tenham cautela.

As cápsulas de TAMSULON® não devem ser mastigadas e devem ser ingeridas após o café da manhã ou alguma refeição leve já que, quando ingeridas com grandes quantidades de alimentos, podem ter sua absorção diminuída.

Deve-se excluir a possibilidade de outras doenças da próstata que possam causar sintomas similares à hiperplasia prostática benigna antes de se iniciar o tratamento com TAMSULON®. Antes do tratamento e em intervalos regulares após seu início, deve-se realizar toque retal e determinações do antígeno prostático específico.

TAMSULON® pode provocar diminuição da pressão arterial que, em casos raros, pode levar à falha da circulação. Pacientes que já apresentaram pressão baixa ao se levantar podem ser mais propensos a terem falha da circulação. Aos primeiros sinais de pressão baixa ao se levantar como tontura e fraqueza, você deve sentar-se ou deitar-se até o desaparecimento dos sintomas.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática grave devem ser tratados com cautela. Muito raramente pode ocorrer priapismo que é a ereção persistente e dolorosa do pênis não relacionada à atividade sexual. Contatar o médico se tais reações ocorrerem.

##### Interações Medicamentosas

A administração de tansulosina conjuntamente com a cimetidina pode elevar e a associação com a furosemida, diminuir os níveis plasmáticos de tansulosina.

O diclofenaco e a varfarina podem aumentar a velocidade de eliminação da tansulosina.

A administração concomitante de outros medicamentos que atuam de modo similar à tansulosina pode causar pressão baixa.

##### Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe a seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Atenção diabéticos: contém açúcar**

**Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

##### REAÇÕES ADVERSAS

Durante o uso de TAMSULON® podem ocorrer tontura, ejaculação anormal (ejaculação retrógrada ou ausência de ejaculação). Na maioria dos pacientes a ejaculação anormal (76%) ocorreu dentro das primeiras 2 ou 3 semanas de tratamento e foi reversível na retirada da droga.

e, menos frequentemente, dor de cabeça, fraqueza, tontura ao se levantar, palpitações e rinite.

Ocasionalmente podem ocorrer náusea, vômito, diarreia e intestino preso.

Podem ocorrer ocasionalmente reações alérgicas tais como erupção cutânea, coceira e urticária. Raramente ocorreu edema dos vasos sanguíneos.

Raramente podem ocorrer desmaio e priapismo que é a ereção persistente e dolorosa do pênis não relacionada à atividade sexual.

#### CONDUTA NO CASO DE SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose aguda. Após uma superdose, teoricamente, pode ocorrer hipotensão (pressão baixa) aguda. O paciente deverá ser levado a um hospital onde serão monitorados função e os rins. Induções a vômito e lavagem gástrica são indicadas para impedir a absorção de superdose.

#### CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C) e ao abrigo da luz e umidade. **Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### III) Informações técnicas aos profissionais de saúde

##### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

###### Farmacologia

Há vários subtipos de receptores alfa-1 adrenérgicos e estudos têm demonstrado que é o receptor alfa-1A-adrenérgico o que predomina tanto numericamente (aproximadamente 70% de todos os receptores alfa-1-adrenérgicos) quanto funcionalmente na próstata humana.

Os bloqueadores alfa-1 que antagonizam todos os subtipos do receptor alfa-1-adrenérgico reduzem tanto a resistência uretral como a pressão arterial.

Contrariamente aos bloqueadores alfa-1 comercializados atualmente, estudos demonstraram que a tansulosina é específica para o receptor adrenérgico alfa-1A, sendo 12 vezes mais seletiva para os receptores alfa-1-adrenérgicos presentes na próstata que para os encontrados na aorta.

A tansulosina atua seletivamente sobre os receptores alfa-1 pós-sinápticos, especialmente no subtipo alfa-1A, provocando a contração do músculo liso da próstata, reduzindo a tensão e causando melhora do fluxo urinário.

A tansulosina aumenta a taxa de fluxo urinário máximo ao reduzir a tensão do músculo liso da próstata e da uretra, aliviando, deste modo, a obstrução.

Atua também na melhora dos sintomas irritativos e obstrutivos decorrentes da instabilidade da bexiga e da tensão nos músculos lisos do trato urinário inferior.

Os alfa-bloqueadores podem reduzir a pressão arterial através da redução da resistência periférica. Durante os estudos com tansulosina em normotensos, não foi observada redução clinicamente significativa na pressão sanguínea.

A tansulosina, primeiro antagonista específico do subtipo alfa-1A, demonstrou eficácia, proporcionando rápida melhora nos sintomas de HPB. Observou-se que a tansulosina melhora significativamente os sintomas de HPB e os scores de qualidade de vida após uma semana de tratamento. Além disso, os efeitos da tansulosina sobre a taxa de fluxo urinário máximo ( $Q_{max}$ ) foram perceptíveis no primeiro dia de tratamento quando uma dose de 0,4 mg cloridrato de tansulosina foi administrada. Aproximadamente 70% dos pacientes alcançaram melhora clínica significativa dos sintomas, que se manteve durante 12 meses de tratamento.

Uma dose diária de 0,4 mg de cloridrato de tansulosina não exerce efeito significativo sobre a pressão arterial na posição supina ou ortostática e sobre a frequência cardíaca em comparação ao efeito do placebo.

Estudos demonstraram que a tansulosina pode ser administrada concomitantemente, sem ser necessário ajuste de dose, com vários fármacos normalmente administrados a pacientes idosos, como o atenolol, enalapril e nifedipina.

###### Farmacocinética

Cada cápsula contém 0,4 mg de cloridrato de tansulosina, em formulação de liberação controlada, que proporciona uma liberação gradual e constante de tansulosina.

O cloridrato de tansulosina é absorvido de forma gradual e quase total desde o intestino após uma dose oral de 0,4 mg. Sua biodisponibilidade é quase de 100% (com base no quociente da área sob a curva de absorção plasmática (AUC) de uma dose única oral de 0,4 mg e uma dose endovenosa de 0,125 mg administrada por infusão ao longo de 4 horas), o que indica que o metabolismo de primeira passagem é desprezível.

As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas no quinto dia após regime de dose múltipla com 0,4 mg de cloridrato de tansulosina uma vez ao dia.

A amplitude e taxa de absorção é reduzida quando a droga é ingerida logo após uma refeição (a AUC é reduzida em cerca de 30% e o tempo até obtenção da concentração plasmática máxima ( $T_{max}$ ) se prolonga em até 1 hora). O próprio paciente pode melhorar a uniformidade da absorção ao ingerir habitualmente tansulosina após o jejum leve. Nestas condições,  $T_{max}$  é de aproximadamente 6 horas.

$T_{max}$  é mais prolongado para a tansulosina (formulação em liberação controlada) que para os demais bloqueadores alfa-1, o que, conjuntamente com sua seletividade alfa-1A, pode ser benéfico para o perfil de segurança da tansulosina.

Em 13 pacientes idosos (com idade superior a 65 anos) com HPB que receberam 0,4 mg de cloridrato de tansulosina uma vez ao dia durante 8 dias, a média de concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio ( $C_{max}$ ) em condições de jejum foi de 17 ng/mL. A  $C_{min}$  variou entre 6 e 48 ng/mL.

A tansulosina liga-se altamente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 99%). Fixa-se principalmente a glicoproteína ácida alfa-1, um componente da globulina do plasma, cuja concentração aumenta com a idade. O volume de distribuição de tansulosina é reduzido (aproximadamente 0,2 litro/kg).

A tansulosina apresenta efeito de primeira passagem e é metabolizada lentamente pelo fígado.

A maior parte da tansulosina está presente no plasma sob a forma de fármaco inalterado, sendo excretada, assim como seus metabólitos, principalmente através da urina (cerca de 70%), 3% da dose é excretada sob a forma inalterada. A meia-vida de eliminação em pacientes idosos com HPB no estado de equilíbrio é de aproximadamente 22 horas, o que permite, na forma de liberação controlada, o esquema posológico de uma dose única diária.

###### RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo avaliou a eficácia do uso em longo prazo (> 12 meses) de tansulosina em 123 pacientes com sintomas no trato urinário causados por hiperplasia prostática benigna (HPB). Os pacientes receberam uma dose inicial de 0,2 mg/dia com uma posterior titulação para 0,4 mg/dia até o alívio dos sintomas. As variáveis clínicas objetivas e subjetivas foram analisadas usando o score internacional para os sintomas de próstata (IPSS), score IPSS de qualidade de vida (QoL), score do índice de impacto de HPB, taxa de fluxo urinário máximo ( $Q_{max}$ ) e volume de urina residual. Como resultado foi obtido que exceto pelo  $Q_{max}$ , todas as variáveis clínicas mostraram melhorias sustentadas a partir da linha de base durante o período de estudo (a média do follow up foi de 43 meses). Concluiu-se neste estudo que o tratado de HPB com tansulosina por mais de 12 meses mostra uma eficácia estável e sustentada.

Quatro outros estudos placebo-controlados e um com controle ativo incluíram 2296 pacientes (1003 receberam cloridrato de tansulosina em cápsulas de 0,4 mg ao dia, 491 receberam 0,8 mg de cloridrato de tansulosina ao dia e 802 pacientes em grupo controle) nos Estados Unidos e na Europa.

Nos dois estudos multicêntricos, duplo-cego realizados nos Estados Unidos por 13 semanas (US92-03<sup>1</sup>) e o estudo (US93-01), incluíram-se 1486 homens com sinais e sintomas de HPB. Em ambos os estudos, os pacientes foram randomizados para o grupo que tomou 0,4 mg de cloridrato de tansulosina e para o outro grupo que usou 0,8 mg de cloridrato de tansulosina uma vez ao dia. Os parâmetros primários de eficácia incluíram a pontuação total de sintomas do questionário da Associação Americana de Urologia, que avaliou sintomas irritativos (frequência, urgência e noctúria) e obstrutivos (hesitação, esvaziamento vesical incompleto, intermitência, intensidade do jato urinário). Uma diminuição na pontuação total revela-se como uma melhora do estado clínico. Outro parâmetro considerado foi o índice de pico de fluxo urinário, cuja melhora revela uma diminuição no fator obstrutivo. Mudanças nas médias em relação aos níveis basais da pontuação da escala da Associação Americana de Urologia verificada na 13ª semana foram significativamente maiores nos grupos tratados com cápsulas de 0,4 e 0,8 mg de cloridrato de tansulosina uma vez ao dia do que no grupo placebo em ambos os estudos americanos.

As mudanças nos índices de pico do fluxo urinário verificadas na 13ª semana em comparação com os valores basais foram significativamente melhores para os grupos que utilizaram cloridrato de tansulosina.

No geral, não se observaram diferenças significativas na pontuação total da escala da AAU e nos valores de pico de fluxo urinário entre as concentrações de 0,4 e 0,8 mg de cloridrato de tansulosina. No entanto, no estudo 1 observou-se uma melhor resposta do grupo que usou 0,8 mg de cloridrato de tansulosina em relação ao que usou 0,4 mg em relação à pontuação total de melhora na escala da AAU.

**Tabela 1-Variação média (± DP) em relação aos níveis basais na 13ª semana na pontuação total da escala da AAU e no índice de pico do fluxo urinário (ml/segundo)\***

	Pontuação total da escala AAU		Taxa de pico de fluxo urinário	
	Média basal	Variação média	Média basal	Variação média
<b>ESTUDO 1</b>				
Cloridrato de tansulosina 0,8 mg uma vez ao dia	19.9 + -4.9 n= 247	-9.6 + -6.7 n= 237	9.57 + -2.51 n= 247	1.78* + -3.35 n= 247
Cloridrato de tansulosina 0,4 mg uma vez ao dia	19.8 + -5.0 n= 254	-8.3* + -6.5 n= 246	9.46 + -2.49 n= 254	1.75* + -3.57 n= 254
Placebo	19.6 + -4.9 n= 254	-5.5 + -6.6 n= 246	9.75 + -2.54 n= 254	0.52 + -3.39 n= 253
<b>ESTUDO 2</b>				
Cloridrato de tansulosina 0,8 mg uma vez ao dia	18.2 + -5.6 n= 244	-5.8* + -6.4 n= 238	9.96 + -3.16 n= 244	1.79* + -3.36 n= 237
Cloridrato de tansulosina 0,4 mg uma vez ao dia	17.9 + -5.8 n= 248	-5.1* + -6.4 n= 244	9.94 + -3.14 n= 248	1.52 + -3.64 n= 244
Placebo	19.2 + -6.0 n= 239	-3.6* + -5.7 n= 235	9.95 + -3.12 n= 239	0.93 + -3.28 n= 235

\*Diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo (valor-p maior ou igual 0,050; Bonferroni-Holm teste de múltiplos procedimentos)

\*\*Pontuação total da escala AAU variando de 0 a 35 pontos

**Estudo 1** Taxa de pico do fluxo urinário medido de 4 a 8 horas após a dose diária na 13ª semana

**Estudo 2** Taxa de pico do fluxo urinário medida da 24 a 27 horas após a dose diária na 13ª semana: quatro pacientes não completaram a 13ª semana

A média total da escala de pontuação de sintoma da AAU para ambas as concentrações de cloridrato de tansulosina 0,4 e 0,8 mg uma vez ao dia mostraram um rápido início na diminuição da pontuação que se manteve ao longo das 13 semanas de estudo.

No estudo 1, 400 pacientes (53 do grupo randomizado originalmente) foram eleitos para continuar no estudo com extensão de 40 semanas, dos quais 138 pacientes foram randomizados no grupo cloridrato de tansulosina 0,4 mg; 135 pacientes no grupo cloridrato de tansulosina 0,8 mg e 127 no grupo placebo. Trezentos e trinta e três pacientes (43 do grupo original) completaram um ano. Desses, 81 (97 pacientes) no grupo 0,4 mg; 74 (75 pacientes) no grupo 0,8 mg e 56 (57 pacientes) no grupo placebo tiveram uma resposta maior ou igual a 25 sobre o nível basal na pontuação total de sintomas da escala AAU em um ano.

###### INDICAÇÕES

TAMSULON® é um antagonista dos receptores alfa-1-adrenérgicos que se destina ao tratamento dos sintomas funcionais da hiperplasia prostática benigna (HPB).

###### CONTRA-INDICAÇÕES

Cloridrato de tansulosina está contra-indicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade aos componentes da fórmula, nos casos de hipotensão ortostática e na insuficiência hepática severa.

**Este medicamento é contra-indicado para mulheres e crianças.**

**Este medicamento é contra-indicado na faixa etária abaixo de 16 anos.**

###### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Uma cápsula ao dia, administrada após o despertar.

A cápsula deve ser ingerida inteira, sem mastigar, com um pouco de líquido (por exemplo, um copo de água).

###### POSOLOGIA

TAMSULON® deve ser administrado 1 cápsula ao dia, após o café da manhã ou alguma refeição leve. A cápsula deve ser ingerida com um pouco de água (cerca de 15 mL).