

Cloridrato de Tansulosina

Actavis Farmacêutica Ltda.

Cápsulas gelatinosa dura de liberação prolongada

0,4 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de tansulosina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999



APRESENTAÇÕES

Cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada: embalagens com 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 0,4 mg de cloridrato de tansulosina correspondentes a 0,37 mg de tansulosina.

Excipientes: celulose microcristalina, Eudragit® L30 D-55 (copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (1:1), dispersão a 30%), citrato de trietil, estearato de cálcio, talco.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cloridrato de tansulosina é indicado para o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior associados à hiperplasia prostática benigna (HPB).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de cloridrato de tansulosina de liberação prolongada foi avaliada em dois estudos duplo-cegos, randomizados e controlados, de fase 2b¹ e 3a² que incluíram cerca de 3.000 pacientes com sintomas do trato urinário inferior por HPB (I-PSS total de aproximadamente 18, taxa máxima de fluxo de 10 mL/s e volume prostático entre 41 e 45 mL). Cerca de 1.700 pacientes receberam cloridrato de tansulosina de liberação prolongada nas doses de 0,4, 0,8 e 1,2 mg 1x/dia, cerca de 600 pacientes receberam placebo e cerca de 700 pacientes receberam cloridrato de tansulosina em cápsulas de 0,4 mg 1x/dia. Das 3 doses de cloridrato de tansulosina de liberação prolongada avaliadas, a dose de 0,4 mg apresentou a proporção mais favorável de eficácia/tolerabilidade (**Tabela 1**) sendo a dose proposta para cloridrato de tansulosina de liberação prolongada.

Em ambos os estudos, cloridrato de tansulosina de liberação prolongada 0,4 mg reduziu os sintomas urinários segundo medição realizada com a utilização do I-PSS total em grau maior que o placebo, de forma constante e estatisticamente significativa. Além disso, o estudo de fase 2b demonstrou que cloridrato de tansulosina de liberação prolongada tem rápido início de ação sendo que após duas semanas foi atingido 60% da melhora total do I-PSS e após 4 semanas foi atingida 80% da melhora total do I-PSS.

No estudo de fase 3a a eficácia de cloridrato de tansulosina de liberação prolongada 0,4 mg foi comparável à de cloridrato de tansulosina em cápsulas de 0,4 mg. (**Tabela 1**).

Tabela 1. Eficácia de cloridrato de tansulosina de liberação prolongada e de cloridrato de tansulosina em cápsulas de 0,4 mg nos estudos de fase 2b¹ e 3a² controlados por placebo

Estudo	Placebo		cloridrato de tansulosina 0,4 mg de liberação prolongada		cloridrato de tansulosina 0,8 mg de liberação prolongada		cloridrato de tansulosina 1,2 mg de liberação prolongada		cloridrato de tansulosina cápsula 0,4 mg	
	2b	3a	2b	3a	2b	3a	2b	3a	2b	3a
N (ITT)	211	350	203	354	206	707	210	NA	NA	700
I-PSS total										
basal	17,8	18,3	18,0	18,5	17,7	18,6	18,2	NA	NA	18,5
variação no desfecho	-6,0	-5,8	-7,6*	-7,7*	-8,1*	-8,0 [@]	-8,2*	NA	NA	-8,0*
% de variação no desfecho	-35%	-32%	-42%	-42%	-47%	-42%	-45%	NA	NA	-43%

* Estatisticamente significativo vs. placebo; @ sem teste estatístico vs. placebo; NA: não aplicável

Além disso, um estudo de fase 3b duplo-cego, randomizado e controlado por placebo realizado durante 8 semanas, com 117 pacientes com sintomas do trato urinário inferior por HPB que sofriam de noctúria com comprometimento do sono, avaliou o efeito de cloridrato de tansulosina de liberação prolongada 0,4 mg 1x/dia cedo sobre a noctúria, a qualidade do sono e a QV e evidenciou que cloridrato de tansulosina de liberação prolongada 0,4 mg melhorou de modo estatisticamente significativo a noctúria e a QV dos pacientes comparado ao placebo.³

Assim sendo, cloridrato de tansulosina de liberação prolongada 0,4 mg proporciona uma concentração plasmática estável por 24 horas, assegurando o controle diurno e noturno dos sintomas e, portanto, uma redução eficaz da noctúria, um dos sintomas mais incômodos para os pacientes com sintomas do trato urinário inferior por HPB, melhorando desta forma a QV destes pacientes.

1- Chapple CR, Lorenz J, Mortensen R, Pauthner H, Reis MO, Schulman CC, van der Putten-Slob I Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a phase 2b dose-response study Eur Urol Suppl 2005;4(2):25-32

2- Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, Holmes S, Martinez-Sagarra JM, Scarpa RM, vanVierssen Trip OB, Vik V, van der Putten-Slob I Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study Eur Urol Suppl 2005;4(2):33-44

3- Djavan B, Milani S, Davies J, Bolodeoku J The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study Eur Urol Suppl 2005;4(2):61-8

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A tansulosina é um antagonista dos receptores alfa-1 adrenérgicos. Fixa-se seletiva e competitivamente aos receptores alfa-1 pós-sinápticos, em particular aos dos subtipos alfa-1A e alfa-1D, promovendo o relaxamento da musculatura lisa da próstata e da uretra. O cloridrato de tansulosina melhora os sintomas urinários obstrutivos e aumenta o fluxo urinário máximo, pois diminui a obstrução ao fluxo urinário através do relaxamento da musculatura lisa na próstata e na uretra.

O cloridrato de tansulosina também melhora os sintomas irritativos, nos quais a instabilidade da bexiga tem um papel importante. Estes efeitos sobre os sintomas obstrutivos e irritativos são mantidos durante a terapia a longo prazo. A necessidade de cirurgia ou cateterização é significativamente retardada.

Os antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos podem diminuir a pressão arterial pela redução da resistência vascular periférica. Entretanto, durante estudos com o cloridrato de tansulosina, não se observou redução clinicamente importante da pressão arterial.

Pacientes pediátricos

Um estudo de determinação de dose, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo foi realizado em crianças com bexiga neuropática. Um total de 161 crianças (com idade entre 2 a 16 anos) foram randomizadas e tratadas para uma das três doses de tansulosina (baixa [0,001 a 0,002 mg/kg], médio [0,002 a 0,004 mg/kg] e alta [0,004 a 0,008 mg/kg]), ou placebo. O desfecho primário foi o número de pacientes que reduziu a pressão do detrusor para perda urinária (LPP - *detrusor leak point pressure*) para < 40 cm H₂O com base em duas avaliações no mesmo dia. Os desfechos secundários foram: alteração real e percentual desde o período basal da pressão do detrusor para perda urinária, melhora ou estabilização de hidronefrose e hidroureter e alteração nos volumes urinários obtidos por cateterização ou número de vezes em que o paciente estava molhado no momento da cateterização conforme registrado nos diários de cateterização. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre o grupo placebo e os três grupos de doses de tansulosina para os desfechos primário e secundário. Nenhuma resposta à dose foi observada em qualquer nível de dose.

Farmacocinética

Absorção

O **cloridrato de tansulosina** é uma cápsula de liberação prolongada. Sua formulação permite liberação lenta e constante de tansulosina, resultando em uma exposição adequada, com pouca flutuação, durante 24 horas.

O cloridrato de tansulosina administrado como cápsula de liberação prolongada é absorvido no intestino e estima-se que 57% da dose administrada seja absorvida quando em condição de jejum. A taxa e a extensão da absorção de cloridrato de tansulosina administrado como cápsula de liberação prolongada não são afetadas por uma refeição pobre em gorduras. A extensão da absorção sofre um aumento de 64% e 149% (AUC e C_{max} respectivamente) por uma refeição rica em gordura em comparação ao jejum.

A tansulosina apresenta uma cinética linear.

Após a administração em jejum de dose única de cloridrato de tansulosina, as concentrações plasmáticas de tansulosina atingem o pico em aproximadamente 6 horas. No estado de equilíbrio, que é alcançado aproximadamente no 4º dia de tratamento, as concentrações plasmáticas de tansulosina atingem o pico em 4 a 6 horas, tanto em jejum como no estado pós-prandial. As concentrações plasmáticas máximas aumentam aproximadamente de 6 ng/mL após a primeira dose para 11 ng/mL no estado de equilíbrio.

Como resultado da característica de liberação prolongada de cloridrato de tansulosina, a concentração plasmática mínima de tansulosina corresponde a 40% da concentração plasmática máxima, tanto no estado de jejum quanto no pós-prandial.

Existe uma considerável variação individual nos níveis plasmáticos, tanto após administração de dose única como após administração de múltiplas doses.

Distribuição

Em humanos, a tansulosina liga-se aproximadamente 99% às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é pequeno (aproximadamente 0,2 L/kg).

Metabolismo

A tansulosina é metabolizada lentamente, com baixo efeito de primeira passagem. A maior parte da tansulosina é encontrada no plasma na forma inalterada. A metabolização ocorre no fígado.

Em ratos verificou-se que a tansulosina dificilmente causa indução das enzimas hepáticas microsossomais.

Nenhum dos metabólitos é mais ativo que o composto original.

Resultados *in vitro* sugerem que CYP3A4 e CYP2D6 e, em menor contribuição outras enzimas CYP, estão envolvidas na biotransformação do cloridrato de tansulosina. A inibição das enzimas metabolizadoras CYP3A4 e CYP2D6 pode levar a aumento da exposição ao cloridrato de tansulosina.

Excreção

A eliminação da tansulosina e de seus metabólitos ocorre principalmente pela urina. Estima-se que aproximadamente 4 a 6% da dose administrada seja excretada na forma inalterada.

Após administração de dose única de cloridrato de tansulosina e no estado de equilíbrio, foram medidas meias-vidas de eliminação de aproximadamente 19 e 15 horas, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade ao cloridrato de tansulosina, incluindo angioedema induzido pelo medicamento, ou a qualquer componente da fórmula;
- histórico de hipotensão ortostática;
- insuficiência hepática grave

- uso concomitante com inibidores potentes da CYP3A4, como o cetoconazol.

Este medicamento é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como ocorre com outros antagonistas de receptores alfa-1 adrenérgicos, durante o tratamento com **cloridrato de tansulosina** pode ocorrer diminuição da pressão arterial que, em casos excepcionais, pode levar a ocorrência de síncope. Aos primeiros sinais de hipotensão ortostática (tontura, fraqueza), o paciente deve sentar ou deitar-se até o desaparecimento dos sintomas.

Antes de se iniciar o tratamento com **cloridrato de tansulosina**, o paciente deve ser submetido a exames, a fim de excluir a presença de outras condições que possam causar os mesmos sintomas que a hiperplasia prostática benigna. O exame de toque retal e, quando necessário, a determinação do antígeno prostático específico (PSA) devem ser realizados antes do tratamento e após este, em intervalos regulares.

O tratamento de pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 10 mL/min) deve ser abordado com precaução, uma vez que tais pacientes não foram estudados.

Em alguns pacientes em tratamento, ou que haviam sido tratados anteriormente com cloridrato de tansulosina, durante a realização da cirurgia de catarata e glaucoma, foi observada a ocorrência da Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa (IFIS), que é uma variante da Síndrome da Pupila Pequena. A IFIS pode aumentar o risco de complicações oculares durante e após a cirurgia de catarata. A descontinuação do tratamento com cloridrato de tansulosina de 1 a 2 semanas antes da cirurgia de catarata ou glaucoma pode ajudar, no entanto, o benefício da interrupção do tratamento ainda não foi estabelecido. Também foram reportados casos de IFIS em pacientes que tiveram seu tratamento com tansulosina interrompido por um período maior de antecedência à cirurgia.

Não é recomendado iniciar o tratamento com cloridrato de tansulosina em pacientes que serão submetidos à cirurgia de catarata ou glaucoma. Durante a avaliação pré-operatória, cirurgiões e oftalmologistas devem levar em consideração se os pacientes que serão operados de catarata ou glaucoma estão em tratamento ou foram tratados com tansulosina, de modo a assegurar que medidas apropriadas sejam tomadas para o manejo da IFIS durante a cirurgia.

O cloridrato de tansulosina deve ser usado com precaução em combinação com inibidores moderados da enzima CYP3A4, por exemplo, a eritromicina (vide item “Interações Medicamentosas”).

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Entretanto, os pacientes devem ser conscientizados sobre a possibilidade de ocorrência de tontura.

Este medicamento não é indicado para uso em mulheres.

Transtornos de ejaculação são observados em estudos clínicos com tansulosina de curto e longo prazo. Eventos de transtornos de ejaculação, ejaculação retrógrada e falha na ejaculação são relatados na fase pós-comercialização.

Insuficiência renal grave (depuração de creatinina <10 mL/min): o tratamento deve ser feito com cautela, uma vez que não há estudos com tais pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de interação medicamentosa foram realizados somente com adultos.

Não foram observadas interações na administração concomitante com atenolol, enalapril ou teofilina.

A administração concomitante de cimetidina eleva os níveis plasmáticos de tansulosina, enquanto que a furosemida causa redução. Porém, como os níveis se mantêm dentro dos limites da normalidade, não há necessidade de ajuste posológico.

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

Contudo, o diclofenaco e a varfarina podem aumentar a taxa de eliminação da tansulosina.

A administração concomitante de cloridrato de tansulosina com inibidores potentes da enzima CYP3A4 pode levar ao aumento da exposição ao cloridrato de tansulosina. A administração concomitante de cetoconazol (conhecido como potente inibidor da CYP3A4) resultou em um aumento da AUC e C_{max} de cloridrato de tansulosina de 2,8 e 2,2, respectivamente. O cloridrato de tansulosina não deve ser administrado em combinação com inibidores potentes da CYP3A4, uma vez que indivíduos com baixa metabolização do CYP2D6 não podem ser facilmente identificados, e existe o potencial para aumento significativo da exposição ao cloridrato de tansulosina quando este é coadministrado com inibidores potentes da CYP3A4 em indivíduos com baixa metabolização da CYP2D6. O cloridrato de tansulosina deve ser administrado com precaução em associação com inibidores moderados da CYP3A4.

A administração concomitante de cloridrato de tansulosina com paroxetina, um potente inibidor da CYP2D6, resultou em um aumento de 1,3 e 1,6 na C_{max} e AUC da tansulosina, respectivamente. Entretanto, esses aumentos não são considerados clinicamente relevantes.

A administração concomitante de outros antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos pode levar a efeitos hipotensores.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade de **cloridrato de tansulosina** é de 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.

As cápsulas de liberação prolongada de **cloridrato de tansulosina** possuem tampa na cor marrom e corpo na cor bege. As cápsulas contêm grânulos de coloração branca a quase branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose diária recomendada de **cloridrato de tansulosina** é de 0,4 mg (uma cápsula de liberação prolongada).

A cápsula de liberação prolongada deve ser ingerida inteira, por via oral, sem abrir ou mastigar, pois isto pode interferir na liberação prolongada do princípio ativo.

A administração do medicamento pode ser feita independentemente do horário das refeições.

A presença de insuficiência hepática leve a moderada não necessariamente requer ajuste posológico, assim como a presença de insuficiência renal.

Pacientes Pediátricos

Não há uma indicação relevante para o uso de **cloridrato de tansulosina** em crianças.

A segurança e eficácia de tansulosina em crianças menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Dados atualmente disponíveis estão descritos no item 3. “Características Farmacológicas – Farmacodinâmica”.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$): tontura, distúrbios da ejaculação, incluindo ejaculação retrógrada e falha na ejaculação.

- Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): cefaleia, palpitações, hipotensão ortostática, rinite, constipação, diarreia, náusea e vômitos, erupção cutânea, prurido, urticária e astenia.

- Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1000$): síncope, edema angioneurótico.

- Reações muito raras ($< 1/10.000$): priapismo, Síndrome de Stevens-Johnson.

- Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Visão turva*, deficiência visual*, epistaxis*, eritema multiforme*, dermatite esfoliativa*, boca seca*.

*observadas no período pós-comercialização

Existem relatos de ocorrência da Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa (IFIS), na qual a pupila deixa de dilatar-se, durante a realização da cirurgia de catarata e glaucoma em pacientes em tratamento com tansulosina (vide item 5. “Advertências e Precauções”).

Experiência pós-comercialização: além dos eventos adversos listados, têm sido reportados casos de fibrilação atrial, arritmia, taquicardia e dispnéia, associados ao uso da tansulosina. Esses eventos são relatados espontaneamente em todo o mundo a partir da experiência pós-comercialização e por essa razão a frequência desses eventos e o papel da tansulosina em sua causalidade não pode ser determinado com segurança.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica 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

Sintomas

A superdose de cloridrato de tansulosina pode potencialmente resultar em efeitos hipotensores graves. Graves efeitos hipotensores têm sido observados em diferentes níveis de superdosagens.

Tratamento

Se ocorrer hipotensão aguda após superdose, administrar suporte cardiovascular. A pressão arterial pode ser restaurada e a frequência cardíaca normalizada deitando-se o paciente. Se estas medidas não forem suficientes, podem ser empregados expansores de volume e, se necessário, vasopressores.

Deve-se monitorar a função renal e aplicar medidas de suporte geral. Não é provável que a diálise ajude, uma vez que a tansulosina liga-se em elevado grau às proteínas plasmáticas.

Podem ser tomadas medidas como êmese para impedir a absorção. Quando grandes quantidades estão envolvidas, pode-se realizar lavagem gástrica e administrar-se carvão ativado assim como um laxante osmótico, como o sulfato de sódio.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº - 1.0492.0201

Farm. Resp.: Luis Carlos de Oliveira - CRF-RJ nº 7796

Fabricado e embalado por:

S.C. Gedeon Richter Romania S.A.

Str. Cuza-Vodă nr. 99-105. Târgu-Mures. Jud Mures. cod. 540306. Romênia.



Importado e registrado por:

Actavis Farmacêutica Ltda.

Rua Barão de Petrópolis, 311 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20.251-061

CNPJ 33.150.764/0001-12 - Indústria Brasileira.



Comercializado por:

Eurofarma Laboratórios S.A..

Av. Ver. Jose Diniz, 3465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92 – Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



RECICLÁVEL

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 20/02/2014.

B/EUR/TNS/VPS/001

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
N/A	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2013	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação a bula do medicamento referência nacional Secotex Versão Paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Versão Profissional da Saúde: 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada: embalagens com 30 cápsulas.
30/01/2014	0075117/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2013	21/05/2013	0401720/13-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de Industria do produto - Razão social	09/09/2013	Dizeres legais – Alteração da logo e da razão social de “Arrow Farmacêutica Ltda” para “Actavis Farmacêutica Ltda”. Adequação a bula do medicamento referência nacional Secotex Versão Paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Versão Profissional da Saúde: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	Cápsula dura de liberação prolongada: embalagem com 30 cápsulas.
			24/05/2013	0414454/13-6	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AE) de Ind do produto sujeito controle especial- Razão social	16/09/2013			

10/07/2013	0555022/13-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2013	NA	NA	NA	NA	Adequação a bula do medicamento referência nacional Secotex Versão Inicial	VP e VPS	Cápsulas de liberação prolongada: embalagens com 5, 10, 15, 20, 30 ou 50 cápsulas. Embalagens hospitalares com 60 e 100 cápsulas.
------------	--------------	---	----	----	----	----	--	----------	---