cloridrato de tansulosina

EMS S/A

Comprimido revestido de liberação prolongada

0,4 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
cloridrato de tansulosina
"Medicamento Genérico, Lei n º. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de liberação prolongada de 0,4 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90, 200 ou 500* unidades.
*Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 0,4 mg contém:
cloridrato de tansulosina* ……..…..... 0,4 mg
excipiente** q.s.p.....1 com rev lib prol
*equivalente a 0,367 mg de tansulosina.
**macrogol, butil-hidroxitolueno, estearato de magnésio, hipromelose e óxido de ferro amarelo.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O 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 foi avaliada em dois estudos duplo-cegos, randomizados e controlados, de fase 2b[1] e 3a[2] que incluíram cerca de 3.000 pacientes com sintomas do trato urinário inferior - 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 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 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.

Em ambos os estudos, cloridrato de tansulosina 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 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 0,4 mg foi comparável a de cloridrato de tansulosina em cápsulas de 0,4 mg (Tabela 1).

Tabela 1. Eficácia de cloridrato de tansulosina e de cloridrato de tansulosina em cápsulas de 0,4 mg nos estudos de fase 2b[1] e 3a[2] controlados por placebo

	Placebo		**cloridrato de tansulosina 0,4 mg**		**cloridrato de tansulosina 0,8 mg**		**cloridrato de tansulosina 1,2 mg**		**cloridrato de tansulosina cápsula 0,4 mg**	
Estudo	**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 0,4 mg 1x/dia administrado pela manhã sobre a noctúria, a qualidade do sono e a qualidade de vida (QV) e evidenciou que cloridrato de tansulosina 0,4 mg melhorou de modo estatisticamente significativo a noctúria e a QV dos pacientes comparado ao placebo.[3]
Assim sendo, cloridrato de tansulosina 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 (LUTS) por HPB, melhorando desta forma a QV destes pacientes.

Referências bibliográficas
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 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 (baixo [0,001 a 0,002 mg/kg], médio [0,002 a 0,004 mg/kg] e alto [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 H_2O 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 um comprimido de liberação prolongada do tipo matriz de gel não iônica. 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 comprimido 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 comprimido 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 Cmáx respectivamente) por uma refeição rica em gordura em comparação ao jejum.

A tansulosina apresenta uma farmacocinética 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 microssomais. 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-se 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 de < 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.

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 "Interações Medicamentosas").
É possível observar fragmentos do comprimido nas fezes.

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.

Atenção: Contém o corante óxido de ferro amarelo que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

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 a furosemida causa redução. Porém, como os níveis se mantêm dentro dos limites da normalidade, não há necessidade de ajuste posológico.
In vitro, nem diazepam, nem propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, sinvastatina e nem varfarina modificam a fração livre da tansulosina no plasma humano. Tampouco a tansulosina modifica as frações livres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ou 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 Cmáx da tansulosina em um fator 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 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 na Cmáx e AUC da tansulosina em um fator de 1,3 e 1,6 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

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação 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.
Características físicas e organolépticas:
Comprimido revestido na cor amarela, circular, biconvexo e sem vinco.
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 (um comprimido revestido).
O comprimido revestido deve ser ingerido inteiro, por via oral, sem partir 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 "Características Farmacológicas – Farmacodinâmica".

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
– Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10): tontura, distúrbios da ejaculação, incluindo ejaculação retrógrada e falha na ejaculação.
– Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): cefaleia, palpitações, hipotensão ortostática, rinite, constipação, diarreia, náusea e vômitos, erupção cutânea, prurido, urticária, astenia, congestão nasal.
– Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000): síncope, angioedema.
– Reação muito rara (≤ 1/10.000): priapismo, Síndrome de Stevens-Johnson.
- Reações com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): visão turva*, deficiência visual*, epistaxe*, eritema multiforme*, dermatite esfoliativa*, fotossensibilidade*, boca seca*, desconforto torácico*^.
*Observadas no período pós-comercialização.
^Desconforto torácico pode ser causado ou estar associado a outras condições médicas, como condições respiratórias ou doença cardíaca.

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 "Advertências e Precauções").

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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
MS-1.0235.1240
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 25/08/2023.

bula-prof-515386-EMS-v1

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
02/02/2018	0087596/18-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 0,4 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30,60, 90, 200 ou 500* comprimidos revestidos de liberação prolongada. *Embalagem hospitalar
29/08/2019	2073232/19-5-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de bula– RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 0,4 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30,60, 90, 200 ou 500* comprimidos revestidos de liberação prolongada. *Embalagem hospitalar
23/04/2021	1553783/21-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de bula– RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas	VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 0,4 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30,60, 90, 200 ou 500* comprimidos revestidos de liberação prolongada. *Embalagem hospitalar
24/08/2022	4601263/22-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 0,4 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90, 200 ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar

-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimido revestido de liberação prolongada de 0,4 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90, 200 ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
							5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	