CLORIDRATO DE TANSULOSINA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Cápsula
0,4mg

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

cloridrato de tansulosina

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de liberação prolongada de 0,4mg: Embalagem contendo 20, 30 e 60 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

cloridrato de tansulosina.....0,4mg*

*equivalente a 0,37mg de tansulosina base

Excipientes: sacarose, etilcelulose, hipromelose, povidona, ftalato de hipromelose, álcool cetílico, dietilftalato, talco, álcool isopropílico, acetona, corante amarelo DC 10, corante amarelo crepúsculo FDC 6, corante azorubina, corante azul brilhante, corante vermelho FDC 40, gelatina, dióxido de titânio e água purificada.

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

Quatro estudos placebo-controlados e um com controle ativo incluíram 2296 pacientes (1003 receberam cloridrato de tansulosina em cápsulas de 0,4mg 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 (US92-03ª) 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 a 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 0,8mg de cloridrato de tansulosina em relação ao que usou 0,4mg 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 do fluxo urinário	
	Média Basal	Variação Média	Média Basal	Variação Média
ESTUDO 1				
cloridrato de tansulosina cápsulas 0,8mg 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 cápsulas 0,4mg 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
ESTUDO 2				
cloridrato de tansulosina cápsulas 0,8mg 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 cápsulas 0,4mg 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 medindo 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 sintomas da AAU para ambas as concentrações de cloridrato de tansulosina 0,4 e 0,8mg uma vez ao dia mostraram um rápido início na diminuição da pontuação que se manteve ao longo das 13 semanas do estudo.

No estudo 1400 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 0,4mg; 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 25% sobre o nível basal na pontuação total de sintomas da escala AAU em um ano.

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 do subtipo 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 têm 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 tansulosina, não se observou redução clinicamente importante da pressão arterial.

Farmacocinética

Absorção

A tansulosina é absorvida no intestino e sua biodisponibilidade é quase total. A ingestão recente de alimentos reduz a absorção de tansulosina.

Pode-se obter absorção uniforme se o paciente ingerir o **cloridrato de tansulosina** habitualmente após o desjejum. A tansulosina tem uma cinética linear.

Após dose única de tansulosina no estado pós-prandial, as concentrações plasmáticas máximas de tansulosina são atingidas dentro de aproximadamente 6 horas. No estado de equilíbrio, que se instala no 5º dia de tratamento, a $C_{máx}$ nos pacientes é cerca de 2/3 vezes superior à que se obtém após uma dose única.

Embora esses dados tenham sido obtidos em pacientes idosos, espera-se que sejam os mesmos para pacientes jovens.

Há uma variação individual considerável nos níveis plasmáticos tanto após dose única como após 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 9% da dose administrada sejam excretada na forma inalterada.

A meia-vida de eliminação situa-se ao redor de 10 horas após uma dose única no estado pós-prandial e cerca de 13 horas no estado de equilíbrio.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade conhecida à tansulosina e/ou demais componentes da formulação;
- 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.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

Este medicamento é contraindicado para menores de 16 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento é destinado para uso apenas por homens.

Assim como ocorre com outros antagonistas de receptores alfa-1 adrenérgicos, durante o tratamento com o **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 o **cloridrato de tansulosina**, o paciente deve ser submetido a exames, a fim de excluir a presença de outras condições que possam originar os mesmos sintomas da 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.

Em alguns pacientes em tratamento, ou que haviam sido tratados anteriormente com cloridrato de tansulosina, durante a realização da cirurgia de catarata, 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 tansulosina 1 a 2 semanas antes da cirurgia de catarata 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. Durante a avaliação pré-operatória, cirurgiões e oftalmologistas devem levar em consideração se os pacientes que serão operados estão em tratamento ou foram tratados com tansulosina, de modo a assegurar que medidas apropriadas sejam tomadas 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).

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

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.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram observadas interações na administração concomitante com atenolol, enalapril, nifedipina 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, nem diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida ou sinvastatina e 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 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 respectivamente na C_{max} e AUC, 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

O **cloridrato de tansulosina** deve ser mantido em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC) e protegido da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da sua 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.

Características físicas:

O **cloridrato de tansulosina** apresenta-se na forma de cápsula dura, composta por 2 (duas) partes. Uma amarela opaca e a outra verde opaca.

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 do **cloridrato de tansulosina** é de 0,4 mg (uma cápsula), após o café da manhã.

A cápsula deve ser ingerida inteira, por via oral, sem partir ou mastigar, com um pouco de líquido.

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

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

– Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tontura, distúrbios da ejaculação.

– Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): cefaleia, palpitações, hipotensão ortostática, rinite, constipação, diarreia, náusea e vômitos, *rash*, prurido, urticária, astenia.

– Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): síncope, edema angioneurótico.

– Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): priapismo, Síndrome de Stevens-Johnson.

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

A superdosagem de cloridrato de tansulosina pode potencialmente resultar em efeitos hipotensivos. 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 08007226001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0182

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO n° 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

VP. 1B QD.08-B Módulos 01 a 08

DAIA - Anápolis - GO

www.geolab.com.br

CNPJ: 03.485.572/0001-04

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/01/2018.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/05/2013	0407364/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2013	0407364/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2013	Inclusão Inicial	VP	0,4 MG CAP GEL DURA BL AL PLAS INC X 20
26/06/2013	0510293/13-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2013	0510293/13-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2013	1. Indicações 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções	VP	0,4 MG CAP GEL DURA BL AL PLAS INC X 20
15/01/2018	0031463/18-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2018	0031463/18-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2018	Inclusão de Nova Apresentação Comercial. Dizeres legais	VP	0,4 MG CAP GEL DURA BL AL PLAS INC X 20 0,4 MG CAP GEL DURA BL AL PLAS INC X 30
08/07/2019	--	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2019	--	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2019	Inclusão de Nova Apresentação Comercial 60 cápsulas	VP	0,4 MG CAP GEL DURA BL AL PLAS INC X 20 0,4 MG CAP GEL DURA BL AL PLAS INC X 30 0,4 MG CAP GEL DURA BL AL PLAS

									INC X 60