

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SULIX CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 0,4 mg****NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Sulix® cápsulas con gránulos recubiertos de liberación prolongada 0,4 mg

COMPOSICIÓN Y PRESENTACIÓN

Cada cápsula con gránulos recubiertos de liberación prolongada contiene:

Tamsulosina clorhidrato 0.4 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), trietilcitrato, talco, gelatina, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, colorante FD&C azul N° 2, óxido de hierro negro.

CLASIFICACION FARMACOLÓGICA Y/O TERAPEUTICA:

Antagonista o bloqueador de los receptores adrenérgicos alfa1 - Hiperplasia prostática benigna.

OTÓRGUESE A ESTE PRODUCTO LA CONDICIÓN DE EQUIVALENTE TERAPÉUTICO**ACCIONES:**

Los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB) están relacionados con la obstrucción del orificio de salida de la vejiga, la cual se comprende de dos componentes fundamentales: uno estático y otro dinámico. El componente estático está relacionado con un aumento en el tamaño de la próstata causado, en parte, por una proliferación de las células musculares lisas en el estroma prostático. Sin embargo, la severidad de los síntomas de la HPB y el grado de obstrucción uretral no está bien correlacionado con el tamaño de la próstata. El componente dinámico es una función del aumento del tono de la musculatura lisa en la próstata y del cuello de la vejiga lo que conlleva a una constricción del orificio de salida de la vejiga. El tono de la musculatura lisa está mediado por la estimulación nerviosa simpática de los receptores adrenérgicos alfa1, los cuales son abundantes en la próstata, cápsula prostática, uretra prostática y cuello de la vejiga. El bloqueo de estos receptores puede causar una relajación de la musculatura lisa del cuello de la vejiga y de la próstata, resultando en un aumento del flujo urinario y una reducción de los síntomas de la HPB.

Tamsulosina, agente bloqueador de los receptores adrenérgicos alfa1, exhibe una selectividad por los receptores alfa1 en la próstata humana. Se han identificado al menos 3 subtipos de receptores adrenérgicos alfa1: alfa1A, alfa1B y alfa1 cuya distribución difiere en los distintos órganos y tejidos humanos. Aproximadamente el 70% de los receptores adrenérgicos alfa1 en la próstata son del subtipo alfa1A.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SULIX CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 0,4 mg**

Tamsulosina al unirse en forma selectiva y competitiva a los receptores alfa1, especialmente a los receptores alfa1A postsinápticos, produce una relajación de la musculatura lisa prostática y uretral, reduciendo de esta forma la tensión y aumentando el flujo urinario. Mejora además, los síntomas de irritación y obstrucción en los que la inestabilidad de la vejiga y la tensión de la musculatura lisa prostática y uretral juegan un rol importante.

Los bloqueadores de los receptores adrenérgicos alfa1 pueden reducir la presión sanguínea al disminuir la resistencia periférica.

La eficacia clínica de Tamsulosina ha sido comprobada a través de diversos estudios clínicos controlados, ya sea contra placebo o bien contra otros fármacos de acción similar a la Tamsulosina, doble ciego, multicéntricos, randomizados realizados en USA y en Europa.

Los resultados evidencian una mejoría significativa de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna en los pacientes tratados con Tamsulosina.

FARMACOCINÉTICA:

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

La farmacocinética de Tamsulosina clorhidrato ha sido evaluada en voluntarios adultos sanos y en pacientes con HPB con una administración de dosis única y/o múltiple en un rango de dosis de 0,1mg a 1mg.

Absorción: Se absorbe en forma casi completa (>90%) luego de la administración oral de una dosis de 0,4mg bajo condiciones de ayuno. El fármaco exhibe una cinética lineal luego de dosis únicas y múltiples, alcanzando concentraciones en el estado estacionario al quinto día de un régimen de una dosis diaria.

Efecto de los alimentos:

El T_{máx} se alcanza entre la cuarta y quinta hora bajo condiciones de ayuno y entre las 6 – 7 horas cuando el fármaco se administra con los alimentos. La administración de las cápsulas de Tamsulosina en ayuno tiene como resultado un 30% de aumento de la biodisponibilidad (AUC) y un 40% - 70% de incremento de la concentración peak (C_{máx}) comparado con la administración con alimentos.

Distribución:

El volumen de distribución aparente promedio en el estado estacionario de Tamsulosina clorhidrato luego de administrarlo por vía intravenosa a 10 voluntarios sanos hombres fue de 1,6L, el cual sugiere una distribución dentro de los fluidos extracelulares del organismo. Adicionalmente, tanto estudios autoradiográficos en ratas y ratones como de distribución tisular en ratas y perros indican que Tamsulosina clorhidrato es ampliamente distribuida en la mayoría de los tejidos incluyendo riñones, próstata, hígado, vejiga, aorta y tejido graso, y mínimamente se distribuye en el cerebro, espina dorsal y testículos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SULIX CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 0,4 mg**

Tamsulosina clorhidrato se une extensamente a las proteínas plasmáticas humanas (94% - 99%), primero el alfa-1 ácido glicoproteico (AAG), con una unión lineal en un amplio rango de concentraciones (20 a 600ng/mL). Los resultados de dos estudios in vitro indican que la unión de Tamsulosina clorhidrato a las proteínas plasmáticas no es afectada por amitriptilina, diclofenaco, gliburida, simvastatina más simvastatina-hidroxiácido metabolito, warfarina, diazepam, propranolol, triclormetiazida o clormadinona. Por su parte, Tamsulosina clorhidrato no tiene efecto sobre la extensión de la unión de estas drogas.

Metabolismo:

No hay bioconversión enantiomérica desde Tamsulosina clorhidrato [R(-) isómero] a S(+) isómero. En humanos. El fármaco es extensamente metabolizado por el complejo enzimático citocromo P450 en el hígado y menos del 10% de la dosis se excreta en la orina en forma inalterada. Sin embargo, el perfil farmacocinético de los metabolitos en humanos no ha sido establecido. Adicionalmente, el complejo enzimático citocromo P450 que cataliza principalmente la fase I del metabolismo del fármaco no ha sido identificado plenamente. Por ello, las posibles interacciones con otros fármacos metabolizados a través del citocromo P450 no pueden ser aclaradas con la información actual. Los metabolitos de Tamsulosina clorhidrato sufren una extensiva conjugación a glucuronidos o sulfatos antes de ser excretados a nivel renal.

Incubaciones con microsomas hepáticos humanos no mostraron evidencia de interacciones metabólicas clínicamente significativas entre Tamsulosina clorhidrato y amitriptilina, albuterol, gliburida (glibenclamida) y finasterida. Sin embargo, resultados de evaluación in vitro de interacción de Tamsulosina clorhidrato con diclofenaco y warfarina fueron ambiguos.

Excreción:

Luego de la administración de una dosis radiomarcada de Tamsulosina clorhidrato a 4 voluntarios sanos, el 97% de la radioactividad administrada fue recuperada; el 76% representa la vía principal de excreción comparada con las heces que fue sólo el 21% hasta las 168 horas. Luego de una administración intravenosa u oral de una formulación de entrega inmediata, la vida media de eliminación plasmática del fármaco está en un rango de 5 a 7 horas. Debido a la farmacocinética de velocidad de absorción controlada con las cápsulas de Tamsulosina, la vida media aparente del fármaco es aproximadamente de 9 a 13 horas en voluntarios sanos y de 14 a 15 horas en la población blanco. Tamsulosina clorhidrato experimenta una depuración limitada en humanos con un clearance sistémico relativamente bajo (2.88L/hr).

Poblaciones especiales:

Pacientes Geriátricos (edad): Estudios cruzados que compararon la exposición global (AUC) de las cápsulas de Tamsulosina clorhidrato con la vida media indican que la disposición farmacocinética del fármaco puede ser levemente prolongada en hombres geriátricos comparada con adultos jóvenes voluntarios sanos. El clearance intrínseco es independiente de la unión del fármaco al AAG, pero disminuye con la edad, resultando en una exposición global

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SULIX CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 0,4 mg**

superior al 40% (AUC) en sujetos de edades entre los 55 a 75 años comparada con la sujetos de edades entre los 20 y 32 años.

Disfunción renal: La farmacocinética de Tamsulosina clorhidrato ha sido comparada en 6 sujetos con leve-moderada ($30 \text{ CLcr} < 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$) o moderada-severa ($10 \text{ CLcr} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) falla renal y en 6 sujetos normales ($\text{CLcr} < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$). Si bien se observó un cambio en la concentración plasmática global del fármaco como resultado de la unión alterada al AAG, tanto el clearance intrínseco como la concentración libre de Tamsulosina clorhidrato se mantuvieron relativamente constantes. Por ello, los pacientes con daño renal no requieren de un ajuste de la dosis de las cápsulas de Tamsulosina clorhidrato. Sin embargo, pacientes con enfermedad renal terminal ($\text{CLcr} < 10 \text{ mL/min/1.73m}^2$) no han sido estudiados.

Disfunción hepática: Se ha comparado la farmacocinética de Tamsulosina clorhidrato en 8 sujetos con disfunción hepática moderada y en 8 sujetos normales. Si bien se observó un cambio en la concentración plasmática global del fármaco como resultado de la unión alterada al AAG, la concentración libre de Tamsulosina clorhidrato no cambió significativamente con un leve cambio (32%) en el clearance intrínseco del fármaco libre. Por ello, los pacientes con daño hepático no requieren de un ajuste de la dosis de las cápsulas de Tamsulosina clorhidrato.

INDICACIONES:

Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna (HPB).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a tamsulosina y/o excipientes.

Hipotensión ortostática observada tempranamente (historia de hipotensión ortostática).

Insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS:

Los signos y síntomas de ortostasis (hipotensión postural, mareos y vértigo) fueron detectados más frecuentemente en pacientes tratados con Tamsulosina clorhidrato que aquellos con un placebo. Como ocurre con otros agentes bloqueadores alfa-1 adrenérgicos, aunque rara vez, hay un potencial riesgo de síncope. Por tanto, se debe advertir a los pacientes que inician el tratamiento con el fármaco que deben evitar situaciones que puedan conllevar a este estado. En caso de presentarse los primeros síntomas de hipotensión (mareos, debilidad), el paciente debe sentarse o recostarse hasta el cese de éstos.

PRECAUCIONES:

Dado que los síntomas de un carcinoma prostático y HPB son muy parecidos y que estas enfermedades frecuentemente coexisten, es necesario que los pacientes sean evaluados antes de iniciar el tratamiento con Tamsulosina clorhidrato cápsulas a fin de descartar la presencia de carcinoma de próstata.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SULIX CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 0,4 mg**

No se conocen interacciones del fármaco con ensayos de laboratorio. El tratamiento durante 12 meses con el fármaco no tiene un efecto significativo sobre el antígeno prostático específico (APS).

Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa debido a que no se han realizado estudios en esta población.

Si bien no se sabe si este medicamento afecta la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria o bien de realizar actividades peligrosas, se debe tener precaución en tales situaciones ya que puede producir mareos.

INTERACCIONES:

Nifedipino, Atenolol, Enalapril: En 3 estudios en sujetos hipertensos de edades entre 47 y 79 años, los cuales recibieron tratamiento antihipertensivo con tales fármacos por al menos 3 meses, manteniéndose estable su presión arterial, la terapia con Tamsulosina cápsulas de 0,4mg por 7 días seguido de Tamsulosina cápsulas 0,8mg durante otros 7 días no produjo efectos clínicamente significativos sobre la presión arterial y pulso. Por tanto, no se requiere de ajustes de dosis cuando estos fármacos se administran concomitantemente con Tamsulosina clorhidrato cápsulas.

Warfarina: dado que los resultados de estudios in vitro e in vivo son ambiguos respecto de la posible interacción entre Tamsulosina y este fármaco, es necesario tener precaución al administrarlos concomitantemente.

Digoxina y Teofilina: Estudios en voluntarios sanos (rango de edad: 19-30 años), los cuales recibieron 1 cápsula de 0,4mg de Tamsulosina clorhidrato durante 2 días seguido de 1 cápsula de 0,8mg durante 5-7 días y dosis única intravenosa de 0,5mg de digoxina o 5mg/Kg de teofilina no se produjeron cambios farmacocinéticos en tales fármacos. Por tanto, no es necesario el ajuste de dosis cuando se administran concomitantemente estos fármacos con Tamsulosina clorhidrato.

Furosemida: Se evaluó la farmacocinética y farmacodinamia entre Tamsulosina clorhidrato y furosemida en 10 voluntarios sanos. Si bien esta última provocó una reducción del C_{máx} de Tamsulosina clorhidrato no es clínicamente significativa como para que se requiera efectuar ajustes de dosis de Tamsulosina.

Cimetidina: Se evaluó el efecto de cimetidina, administrada a la dosis máxima recomendada (400mg cada 5 horas por 6 días), sobre la farmacocinética de Tamsulosina clorhidrato cápsulas 0,4mg en 10 voluntarios sanos (rango de edades: 21-38 años). El tratamiento con cimetidina resultó en una disminución (26%) en el clearance de Tamsulosina clorhidrato, lo cual significó un incremento moderado del AUC (44%). Por tanto, se debe tener precaución al administrarlos concomitantemente, particularmente a dosis mayores que 0,4mg

La administración conjunta con otros bloqueadores alfa-1 podría llevar a hipotensión.

Estudios clínicos in vitro no han evidenciado interacción entre Tamsulosina clorhidrato y fármacos que se metabolizan también mediante el sistema enzimático citocromo P450 como amitriptilina, salbutamol, glibenclamida y finasterida. Sin embargo, el diclofenaco puede aumentar la tasa de eliminación de Tamsulosina clorhidrato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SULIX CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 0,4 mg****REACCIONES ADVERSAS:**

Pueden presentarse los siguientes efectos adversos: Comunes (<1/10, >1/100): mareos. Poco comunes (<1/100, >1/1.000): cefalea; taquicardia; hipotensión ortostática; rinitis; constipación, diarrea, náuseas, vómitos; rash, picazón, urticaria; eyaculación anormal; astenia. Raros (<1/1.000, >1/10.000): Síncope; angioedema. Muy raros (<1/10.000): Priapismo.

SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS (SOBREDOSIS):

En caso de sobredosis es probable una exacerbación de los efectos más frecuentes, entre ellos hipotensión que puede conllevar a un síncope, cefalea severa,

El tratamiento a seguir es sintomático, aplicando medidas de soporte y monitoreo, especialmente a nivel cardiovascular (restaurar la presión arterial y normalizar la frecuencia cardíaca). La diálisis no es beneficiosa en este caso.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS (POSOLOGÍA):**Vía oral**

La dosis usual es de 1 cápsula diaria. Se recomienda tomarla después del desayuno con un vaso de agua o líquido de pie o sentado en posición erguida (nunca acostado), y sin abrirla ni triturar el contenido, ya que esto puede alterar la liberación del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA:

1.- Dull, P. et al.

Managing benign prostatic hyperplasia
Am. Fam. Physician, 66(1):77-84(2002).

2.- Debruyne, F. et al.

Comparison of phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study.
Eur. Urol., 41(5):497-506(2002).

3.- Thivagarajan, M.

Alpha-adrenoceptor antagonist in the treatment of benign prostate hyperplasia.
Pharmacology, 65(3):870-876(2002).

4.- Dunn, C.J. et al.

Tamsulosin: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms.
Drugs Aging, 19(2):135-161(2002). Review.

5.- Miyazawa, Y. et al.

Effect of concomitant administration of Tamsulosin (0,8 mg/day) on the pharmacokinetic and safety profile of theophylline (5 mg/Kg): a placebo-controlled evaluation.
J. Int. Med. Res., 30(1):34-43(2002).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SULIX CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 0,4 mg**

- 6.- Kasper, S. et al.
Successful treatment of reboxetine-induced urinary hesitancy with Tamsulosin.
Eur. Neuropsychopharmacol., 12(2):119-122(2002).
- 7.- Miyazawa, Y. et al.
Effects of the concomitant administration of Tamsulosin (0,8 mg) on the pharmacokinetic and safety profile of intravenous digoxin (Lanoxin) in normal healthy subjects: a placebo-controlled evaluation.
J. Clin. Pharm. Ther., 27(1):5-6(2002).
- 8.- O'Leary, MP.
Tamsulosin: current clinical experience.
Urology, 58(Suppl. 1):42-48(2001).
- 9.- Wilt, T.J. et al.
Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects.
J. Urol., 167(1):177-183(2002).
- 10.- Schulman, C.C. et al.
Long-term use of Tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia.
J. Urol., 166(4):1358-1363(2001).
- 11.- Yazukawa, K, et al.
Review of orthostatic tests on the safety of Tamsulosin, a selective alpha 1A-adrenergic receptor antagonist, shows lack of orthostatic hypotensive effects.
J. Int. Med. Res., 29(3):236-251(2001).
- 12.- Michel, M.C. et al.
A 6-month large-scale study into the safety of tamsulosin.
Br. J. Clin. Pharmacol., 51(6):609-641(2001).
- 13.- Amadesi, S. et al.
Comparison of prazosin, terazosin and tamsulosin: functional and binding studies in isolated prostatic and vascular human tissues.
Prostate, 47(4):231-238(2001).
- 14.- Goldenberg, S.L. et al.
Alpha-blocker therapy for benign prostatic hyperplasia: a comparative review.
Can. J. Urol., 5(2):551-557(1998).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SULIX CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 0,4 mg**

- 15.- Narayan, P. et al.
A comparison of two phase III multicenter, placebo-controlled studies of Tamsulosin in BPH.
Adv. Ther., 17(6):287-300(2000).
- 16.- Narayan, P. et al.
Long-term, open-label, phase III multicenter study of Tamsulosin in BPH.
Urology, 57(3):466-470(2001).
- 17.- Kumanov, H. et al.
Treatment of benign prostatic hyperplasia with tamsulosin.
Khirurgiia (Sofia), 53(6):38-41(1998).
- 18.- Suzuki, Y. et al.
The efficacy and safety of terazosin and tamsulosin in patients with urinary disturbance accompanying prostatic hypertrophy.
Hinyokika Kyo, 47(1):15-21(2001).
- 19.- Sato, S. et al.
Pharmacological effect of tamsulosin in relation to dog plasma and tissue concentrations: prostatic and urethral retention possibly contribute to uroselectivity of tamsulosin.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 296(3):697-703(2001).
- 20.- Forray, C. Et al.
Subtype selective alpha 1-adrenoceptor antagonists for the treatment of benign prostatic hyperplasia.
Expert. Opin. Investig. Drugs, 8(12):2073-2094(1999).
- 21.- Kyprianou, N. et al.
Effects of alpha(1)-adrenoceptor (alpha(1)-AR) antagonists on cell proliferation and apoptosis in the prostate: therapeutic implications in prostatic disease.
Prostate ,Suppl., 9:42-46(2000).
- 22.- Clifford, G.M. et al.
Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature.
Eur. Urol., 38(1):2-19(2000). Review.
- 23.- Tsujii, T.
Comparison of prazosin, terazosin and tamsulosin in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: a short-term open, randomized multicenter study. BHP Medical Therapy Study Group. Benign prostatic hyperplasia.
Int. J. Urol., 7(6):199-205(2000).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**SULIX CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 0,4 mg**

24.- Harada, K. et al.

Antagonistic activity of tamsulosin against human vascular alpha 1-adrenergic receptors.
Clin. Pharmacol. Ther., 67(4):405-412(2000).

25.- Wilde, M.I. et al.

Tamsulosin: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the
management of symptomatic benign prostatic hyperplasia.
Drugs, 52:883-898(1996).

26.- Martindale

The Complete Drug Reference

32ed., Pharmaceutical Press, UK, Cap. Cardiovascular drugs, pág. 951 (1999).