

# TOLOXANE® TAMSULOSINA

CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA

Venta bajo receta

Industria Argentina

## FORMULA

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:  
Clorhidrato de tamsulosina..... 0,40 mg  
(equivalente a 0,367 mg de tamsulosina)  
Sacarosa, almidón de maíz, povidona, talco,  
copolímero del ácido metacrílico, triglicéridos  
de cadena media, etilcelulosa y gelatina..... c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

Relajación del músculo liso prostático y del cuello vesical. Disminución de la resistencia al flujo de orina asociada con la hiperplasia prostática benigna.

## INDICACIONES

Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia benigna de próstata.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

### Mecanismo de acción

La tamsulosina es un bloqueante selectivo de los receptores adrenérgicos postsinápticos alfa-1, subtipo alfa-1A. El bloqueo competitivo de estos receptores por la tamsulosina produce la relajación del músculo liso del cuello de la vejiga y la próstata, lo que da como resultado una mejoría del flujo urinario y una reducción de los síntomas asociados a la hipertrofia prostática benigna.

### Efectos farmacodinámicos

La tamsulosina aumenta el flujo urinario máximo al reducir la obstrucción a través de la reducción de la tensión del músculo liso de la próstata y del cuello de la vejiga. Por otra parte, mejora el complejo de síntomas irritativos y obstructivos en el cual la inestabilidad de la vejiga y la tensión de los músculos lisos del tracto urinario inferior desempeñan un papel importante.

La tamsulosina exhibe selectividad por los receptores adrenérgicos alfa-1 de la próstata humana. Se han identificado al menos 3 subtipos de receptores adrenérgicos alfa-1: alfa-1A, alfa-1B y alfa-1D, cuya distribución es diferente en distintos órganos y tejidos humanos. Aproximadamente un 70 % de los receptores alfa-1 de la próstata humana son del subtipo alfa-1A. El músculo liso vascular prácticamente carece de este subtipo de receptores, lo que explica la alta especificidad de acción de la tamsulosina y la baja tasa de efectos colaterales durante el tratamiento.

Los bloqueantes alfa-1 pueden reducir la presión arterial al disminuir la resistencia periférica; durante los ensayos clínicos de tamsulosina no se observó ninguna reducción clínicamente significativa de la presión arterial. TOLOXANE® no es un antihipertensivo.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La absorción de la tamsulosina es prácticamente completa (> 90 %) luego de la administración oral en ayunas. La cinética es lineal luego de dosis únicas y múltiples, alcanzándose las concentraciones del estado estacionario al quinto día de la administración en una toma diaria. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ) es de 4 a 5 horas en ayunas y de 6 a 7 horas cuando se administra con alimentos. La administración en ayunas aumenta en un 30 % la biodisponibilidad (AUC) y en un 40 a 70 % la concentración máxima ( $C_{max}$ ) en comparación con la administración con alimentos. Existe una considerable variación interindividual en los niveles plasmáticos tanto después de una dosis única como de dosis múltiples.

#### Distribución

El volumen de distribución aparente en el estado estacionario de la tamsulosina es de aproximadamente 16 litros en sujetos sanos, lo que sugiere una distribución en el líquido extracelular. La tamsulosina se une ampliamente a las proteínas del plasma humano (94 a 99 %), principalmente a la glucoproteína ácida alfa-1. Estudios *in vitro* indican que la unión de la tamsulosina a las proteínas plasmáticas humanas no es afectada por amitriptilina, diclofenac, gliburida, simvastatin, warfarina, diazepam o propranolol. De la misma manera, la tamsulosina no tuvo efecto sobre la unión de estas drogas.

#### Metabolismo y excreción

La tamsulosina es ampliamente metabolizada por las enzi-

mas del citocromo P450 en el hígado y menos del 10 % de la dosis se excreta sin cambios en la orina. No se han identificado de manera concluyente las enzimas del citocromo P450 que catalizan el metabolismo de fase I de la tamsulosina, por lo tanto no es posible discernir las potenciales interacciones con otros compuestos metabolizados por el citocromo P450. La tamsulosina se elimina principalmente por vía renal (76 %) en forma de metabolitos conjugados con ácido glucurónico o sulfato y en menor medida en las heces (21 %). La vida media plasmática de la droga es de 5 a 7 horas. Cuando se administra en una formulación de liberación prolongada como TOLOXANE®, la vida media plasmática aparente se incrementa a 9 - 13 horas en sujetos jóvenes sanos y a 14 - 15 horas en el grupo etario donde la hiperplasia prostática benigna tiene mayor incidencia. Esta diferencia se debe a una disminución de la depuración de la droga con la edad. La especial formulación de TOLOXANE® permite la administración de la droga en una sola toma diaria.

Los individuos con insuficiencia renal o hepática moderada no requieren ajuste de la dosis de tamsulosina. No existen datos acerca de la farmacocinética de la tamsulosina en caso de falla renal o hepática severas.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Una cápsula por día, normalmente después del desayuno. La cápsula debe ingerirse entera, con aproximadamente 150 ml de líquido, sin romperla ni masticarla, ya que esto alteraría la liberación del principio activo.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a otros componentes del producto.

Antecedentes de hipotensión ortostática.

Insuficiencia hepática severa.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Antes de comenzar el tratamiento con TOLOXANE®, se deben descartar otras patologías que puedan causar signos y síntomas similares a los de la hiperplasia benigna de próstata. Se recomienda el examen digital rectal y en caso necesario, la determinación de antígeno prostático específico antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo.

Durante el tratamiento puede raramente ocurrir descenso de la presión arterial, lo que en casos muy raros puede llevar al desvanecimiento. Ante cualquier signo de hipotensión ortostática (mareos, vértigo, sensación de inestabilidad), es conveniente que el paciente se siente o se acueste hasta que el mismo haya desaparecido.

Raramente (probablemente menos de uno en cincuenta mil pacientes) la tamsulosina, como otros antagonistas alfa-1, ha sido asociada con priapismo (erección peneana dolorosa persistente no relacionada con actividad sexual). Ante la aparición de este cuadro el paciente debe ser asistido rápidamente por un especialista.

### Interacciones medicamentosas

No se han descrito interacciones de la tamsulosina con betabloqueantes, bloqueantes dihidropiridínicos de los canales de calcio, ni con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

La administración concomitante de cimetidina puede ocasionar un ascenso y la de furosemida un descenso de los niveles plasmáticos de tamsulosina, pero como los mismos permanecen dentro de rangos normales no se requieren ajustes posológicos.

En estudios *in vitro*, la fracción libre de tamsulosina en el plasma humano no fue afectada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclámda, simvastatina o warfarina. La tamsulosina tampoco modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona. En estudios del metabolismo hepático con fracciones microsomales *in vitro* no se han observado interacciones con amitriptilina, salbutamol, glibenclámda ni finasteride. El diclofenac y la warfarina, en cambio, pueden aumentar la tasa de eliminación de tamsulosina. La administración simultánea de otros antagonistas de los receptores alfa-1 podría causar

efectos hipotensores, por lo que la tamsulosina no debe ser usada en combinación con otros bloqueantes alfa adrenérgicos.

#### **Interacciones con pruebas de laboratorio**

No se ha descrito interferencia con los métodos para la realización de los análisis de laboratorio más frecuentes en los pacientes que reciben tamsulosina. El tratamiento con tamsulosina durante períodos de hasta un año no ha modificado significativamente los niveles plasmáticos de antígeno prostático específico.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**

No hay datos disponibles que indiquen que la tamsulosina afecte la capacidad para conducir automóviles o para manejar maquinarias. No obstante, el paciente debe recordar que los mareos y/o vértigos son una eventualidad posible.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

No se observó aumento en la incidencia de tumores en ratas a las cuales se les administraron dosis que produjeron una exposición sistémica hasta 3 veces superior a la exposición humana con la dosis máxima de 0,8 mg, excepto por un aumento modesto en la frecuencia de fibroadenomas de mama en ratas hembra con dosis de 5,4 mg/kg o más. En ratones macho no hubo hallazgos tumorales significativos. Con dosis de 45 y 158 mg/kg durante 2 años se observó un aumento de la incidencia de fibroadenoma y adenocarcinoma de mama en ratones hembra. La exposición con la dosis más alta equivale a 8 veces la exposición humana con la dosis máxima de 0,8 mg. Este aumento en la incidencia de tumores de mama en roedores parece deberse a la hiperprolactinemia inducida por la tamsulosina. Se desconoce si el tratamiento con tamsulosina eleva los niveles plasmáticos de prolactina en humanos.

En varios modelos de estudios genéticos, tanto *in vivo* como *in vitro*, no ha podido demostrarse que la tamsulosina tuviera efecto mutagénico.

Con dosis que producen una exposición 50 veces mayor a la humana con la dosis terapéutica máxima recomendada, la tamsulosina ha producido una disminución reversible de la fertilidad en ratas macho. Se considera que este efecto se debe fundamentalmente a un trastorno de la eyaculación. No se ha estudiado el efecto de la tamsulosina sobre la calidad del esperma.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Edad**

La eliminación de la tamsulosina puede retardarse ligeramente en varones ancianos en comparación con varones jóvenes sanos. La depuración intrínseca de la tamsulosina es independiente de la unión a proteínas, pero disminuye con la edad, lo que resulta en una exposición (AUC) un 40 % mayor en sujetos de 55 a 75 años en comparación con sujetos de 20 a 32 años.

##### **Insuficiencia renal**

Los pacientes con insuficiencia renal no requieren ajuste de la dosis de tamsulosina. Sin embargo, no se han estudiado pacientes con enfermedad renal terminal (clearance de creatinina < 10 ml/min).

##### **Insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada no requieren ajuste de la dosis de tamsulosina.

##### **Embarazo y lactancia**

TOLOXANE® no está indicado en mujeres.

##### **Uso pediátrico**

TOLOXANE® no está indicado en la población pediátrica.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Los eventos adversos que ocurrieron con una frecuencia del 2 % o mayor en los pacientes tratados con tamsulosina o placebo fueron:

**Generales:** cefalea, infección, astenia, dolor lumbar, dolor torácico.

**Sistema nervioso:** mareos, somnolencia, insomnio, disminución de la libido.

**Aparato respiratorio:** rinitis, faringitis, aumento de la tos, sinusitis.

**Aparato digestivo:** diarrea, náuseas, trastornos dentales.

**Aparato urogenital:** eyaculación anormal.

**Sentidos especiales:** ambliopía.

**Signos y síntomas de ortostatismo:** se informó hipotensión postural sintomática en 0,2 % de los pacientes que recibieron 0,4 mg diarios de tamsulosina y 0,4 % de los pacientes que recibieron 0,8 mg diarios.

Se han informado casos de reacciones de tipo alérgico como rash cutáneo, prurito, angioedema y urticaria. Raramente se ha informado priapismo, palpitaciones, constipación y vómitos.

#### **SOBREDOSIFICACION**

La sobredosis podría producir hipotensión arterial, en cuyo caso el apoyo cardiovascular es de primordial importancia. La caída de la presión arterial y la taquicardia pueden ser contrarrestadas adoptando la posición horizontal. Si esto resultara insuficiente pueden emplearse expansores del volumen plasmático y, en caso necesario, vasopresores. Se debe monitorear la función renal y aplicar medidas de apoyo general. Dada la fuerte ligadura de la tamsulosina a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la diálisis resulte de utilidad.

Para impedir la absorción puede inducirse el vómito. Si se han ingerido grandes cantidades, puede recurrirse al lavado gástrico y a la administración de carbón activado y laxantes osmóticos, como el sulfato de sodio.

Un paciente informó la ingestión de 30 cápsulas de 0,4 mg de tamsulosina, refiriendo cefalea como consecuencia de la sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "**Dr. Ricardo Gutiérrez**"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "**Dr. Pedro de Elizalde**"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "**Prof. A. Posadas**"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "**Sor María Ludovica**"

Tel.: (0221) 451-5555.

#### **PRESENTACIONES**

Envases con 30 y 60 cápsulas de liberación prolongada.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y**

##### **ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

#### **MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).**

**Fecha de la última revisión: 09.04.**