

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tansulosina Farmoz 0,4 mg cápsulas de libertação prolongada.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula de libertação prolongada contém 0,4 mg de cloridrato de tansulosina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 1,1285 mg de sódio (sob a forma de Hidróxido de sódio, Laurilsulfato de sódio e Alginato de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas de libertação prolongada.

Cápsulas cor de laranja e grânulos brancos a amarelados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sintomas do trato urinário inferior (STUI) associados a hiperplasia benigna da próstata (HBP).

4.2 Posologia e modo de administração

Via oral.

Uma cápsula por dia.

Tansulosina Farmoz 0,4 mg cápsulas de libertação prolongada pode ser tomado independentemente da alimentação.

A cápsula tem de ser deglutida inteira sem ser esmagada ou mastigada para não interferir com a libertação prolongada da substância ativa.

Não é necessário ajustar a dose em caso de compromisso renal.

Não é necessário ajustar a dose em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (ver secção 4.3, Contraindicações)

População pediátrica

Não existe indicação relevante para a utilização de Tansulosina Farmoz 0,4 mg cápsulas de libertação prolongada em crianças.

A segurança e a eficácia da tansulosina ainda não foram estabelecidas em crianças com idade <18 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao cloridrato de tansulosina, incluindo angiedema induzido pelo fármaco, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História de hipotensão ortostática.

Insuficiência hepática grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como acontece com outros antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1 , pode ocorrer uma diminuição da pressão sanguínea em casos individuais durante o tratamento com Tansulosina Farmoz 0,4 mg cápsulas de libertação prolongada, e como resultado, raramente, pode ocorrer síncope. Aos primeiros sinais de hipotensão ortostática (tonturas, sensação de fraqueza), o doente deverá sentar-se ou deitar-se até que os sintomas desapareçam.

Antes de se iniciar a terapêutica com Tansulosina Farmoz 0,4 mg cápsulas de libertação prolongada, o doente deve ser examinado de modo a excluir a presença de outras condições que possam causar os mesmos sintomas da hiperplasia benigna da próstata. Deve ser feito o toque retal e, quando necessário, a determinação do antígeno específico da próstata (PSA), antes do início do tratamento e posteriormente em intervalos regulares.

O tratamento de doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina < 10 ml/min) deve ser feito com precaução, pois não se realizaram estudos nestes doentes. Foi observada uma síndrome de íris hipotónica intraoperatória (Intraoperative Floppy Iris Syndrome - IFIS, uma variante do síndrome da pupila pequena) durante a cirurgia às cataratas e do glaucoma, em alguns doentes a tomar ou previamente tratados com o cloridrato de tansulosina. A IFIS pode aumentar o risco de complicações oculares durante e após a cirurgia.

A interrupção do cloridrato de tansulosina 1 a 2 semanas antes da cirurgia às cataratas ou do glaucoma é empiricamente considerado como vantajoso, no entanto, o benefício de suspender o tratamento não foi estabelecido. A IFIS foi também notificada em doentes que suspenderam a tansulosina por um período mais longo antes da cirurgia. Não é recomendado o início da terapêutica com o cloridrato de tansulosina em doentes que tenham programada uma cirurgia às cataratas ou do glaucoma. Durante a avaliação pré-cirúrgica, a equipa de cirurgiões e oftalmologistas deverá considerar se os doentes programados para a cirurgia às cataratas ou do glaucoma estão a ser ou foram medicados com tansulosina de modo a assegurar que serão tomadas medidas apropriadas para gerir a IFIS durante a cirurgia.

O cloridrato de tansulosina não deve ser administrado em combinação com inibidores potentes da CYP3A4 em doentes com fenótipo metabolizador fraco da CYP2D6.

O cloridrato de tansulosina deve ser utilizado com precaução em combinação com inibidores potentes e moderados da CYP3A4 (ver secção 4.5).

Excipientes

Tansulosina Farmoz cápsulas de libertação prolongada contém sódio.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Não foram observadas interações ao administrar concomitantemente o cloridrato de tansulosina com atenolol, enalapril ou teofilina.

A administração concomitante de cimetidina provoca um aumento dos níveis plasmáticos da tansulosina, enquanto a furosemida provoca uma diminuição, mas como os níveis se mantêm dentro dos valores normais, não é necessário ajustar a posologia.

Em estudos in vitro, nem o diazepam nem o propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida, sinvastatina e varfarina alteraram a fração livre da tansulosina no plasma humano. Por sua vez, a tansulosina não altera as frações livres do diazepam, propranolol, triclormetiazida e clormadinona. Contudo, o diclofenac e a varfarina podem aumentar a taxa de eliminação da tansulosina.

A administração concomitante do cloridrato de tansulosina com inibidores potentes da CYP3A4 pode resultar num aumento da exposição ao cloridrato de tansulosina. A administração concomitante com o cetoconazol (um conhecido inibidor potente da CYP3A4) resultou num aumento da AUC e C_{max} do cloridrato de tansulosina por um fator de 2,8 e 2,2, respetivamente. O cloridrato de tansulosina não deve ser administrado em combinação com inibidores potentes da CYP3A4 em doentes com fenótipo metabolizador fraco da CYP2D6.

O cloridrato de tansulosina deve ser utilizado com precaução em combinação com inibidores potentes ou moderados da CYP3A4.

A administração concomitante do cloridrato de tansulosina com a paroxetina, um potente inibidor da CYP2D6, resultou num aumento da C_{max} e AUC da tansulosina por um fator de 1,3 e 1,6, respetivamente, mas estes aumentos não são considerados clinicamente relevantes.

A administração concomitante de outros antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1 pode conduzir a efeitos hipotensivos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

O Tansulosina Farmoz não está indicado para utilização em mulheres.

Foram observadas perturbações da ejaculação a curto e longo prazo nos ensaios clínicos com a tansulosina. Foram notificados, na fase pós-autorização, acontecimentos como: perturbação da ejaculação, ejaculação retrógrada e insuficiência ejaculatória.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, os doentes devem ser avisados para o facto de poderem ocorrer tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Frequentes (>1/100, <1/10)	Pouco frequentes (>1/1.000, <1/100)	Raros (>1/10.000, <1/1.000)	Muito raros (<1/10.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema nervoso	Tonturas (1.3%)	Cefaleias	Síncope		
Afeções oculares					Visão turva* Insuficiência visual*
Cardiopatias		Palpitações			
Vasculopatias		Hipotensão ortostática			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Rinite			Epistaxe*
Doenças gastrointestinais		Obstipação, diarreia, náuseas, vômitos			Xerostomia*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, prurido, urticária	Angiedema	Síndrome de Stevens-Johnson	Eritema multiforme* Dermatite exfoliativa*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Perturbações da ejaculação incluindo ejaculação retrógrada e insuficiência			Priapismo	

	ejaculatória				
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia			

* Observadas pós-comercialização

Durante a cirurgia às cataratas e ao glaucoma, uma variante da síndrome da pupila pequena, conhecida como síndrome de íris hipotónica intraoperatória (Intraoperative Floppy Iris Syndrome – IFIS) foi associada com a terapêutica com tansulosina durante a vigilância pós-comercialização (ver também secção 4.4).

Experiência pós-comercialização: para além dos acontecimentos adversos acima listados, a fibrilhação auricular, arritmia, taquicardia e dispneia foram também notificados como relacionados com a utilização da tansulosina. Uma vez que estes acontecimentos adversos de notificação espontânea advêm da experiência pós-comercialização a nível mundial, não é possível determinar de modo fiável a frequência dos acontecimentos e o papel da tansulosina em termos de causalidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem com o cloridrato de tansulosina pode potencialmente resultar em graves efeitos hipotensores. Os graves efeitos hipotensores foram observados em diferentes níveis de sobredosagem.

Tratamento

No caso de ocorrer hipotensão aguda, depois de uma sobredosagem, deverá ser dado suporte cardiovascular. A pressão sanguínea pode ser restabelecida e a frequência cardíaca normalizada deitando o doente. Caso esta medida não ajude, devem ser administrados corretores da volémia e, quando necessário, poderão ser utilizados vasopressores. A função renal deve ser monitorizada e aplicadas medidas gerais de

apoio. É pouco provável que a diálise possa auxiliar, pois a tansulosina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas.

Medidas, tais como a emese, devem ser adotadas para impedir a absorção. Quando estão envolvidas quantidades elevadas, pode ser efetuada lavagem gástrica e administrado carvão ativado e um laxativo osmótico, tal como o sulfato de sódio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 7.4.2.1 – Outros medicamentos usados em disfunções geniturinárias. Medicamentos usados nas perturbações da micção. Medicamentos usados na retenção urinária. Código ATC: G04C A02. Medicamentos destinados exclusivamente ao tratamento da doença da próstata.

Mecanismo de ação

A tansulosina liga-se seletiva e competitivamente aos recetores adrenérgicos $\alpha 1$ pós-sinápticos, em particular ao subtipo $\alpha 1A$ e $\alpha 1D$. Isto provoca o relaxamento da musculatura lisa da próstata e da uretra.

Efeitos farmacodinâmicos

O Tansulosina Farmoz 0,4 mg cápsulas de libertação prolongada aumenta a taxa máxima de fluxo urinário. Alivia a obstrução através do relaxamento da musculatura lisa da próstata e uretra, melhorando assim os sintomas de micção.

Melhora também os sintomas associados ao enchimento em que a instabilidade vesical desempenha um papel importante.

Estes efeitos sobre os sintomas associados ao enchimento e ao esvaziamento vesical são mantidos durante a terapêutica a longo prazo. A necessidade de cirurgia ou cateterização é significativamente adiada.

Os antagonistas dos recetores adrenérgicos $\alpha 1$ podem reduzir a pressão sanguínea através da diminuição da resistência periférica. Durante os estudos clínicos efetuados com o Tansulosina Farmoz 0,4 mg cápsulas de libertação prolongada, não foi observada qualquer redução clinicamente significativa na pressão sanguínea.

População pediátrica

Foi realizado um estudo de intervalo de dose, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, em crianças com bexiga neuropática. Foi aleatorizado um total de 161 crianças (com idades entre os 2 e 16 anos) e tratado com 1 dos 3 níveis de dose de tansulosina (baixo [0,001 a 0,002 mg/kg], médio [0,002 a 0,004 mg/kg] e elevado [0,004 a 0,008 mg/kg]) ou placebo. O parâmetro de avaliação primário foi o número de doentes que diminuíram a pressão de perda do detrusor (LPP) para < 40 cm H₂O, com base em duas avaliações realizadas no mesmo dia. Os parâmetros de avaliação secundários foram: alteração real e percentual desde o início na pressão de perda do detrusor, melhoria ou estabilização da hidronefrose e hidroureter e alteração nos volumes urinários obtidos por cateterização e pelo número de vezes molhado na altura

da cateterização, de acordo com o registado nos diários de cateterização. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo placebo e qualquer um dos três grupos de tansulosina no parâmetro de avaliação primário nem em qualquer parâmetro de avaliação secundário. Não foi observada qualquer resposta de dose para qualquer nível de dosagem.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A tansulosina é absorvida ao nível do intestino e é quase completamente biodisponível. A absorção da tansulosina é reduzida no caso de esta ser administrada pouco depois das refeições. A uniformidade da absorção pode ser conseguida se o doente tomar tansulosina sempre após a mesma refeição.

A tansulosina apresenta uma farmacocinética linear.

Após uma dose única de Tansulosina Farmoz administrada depois da refeição, os níveis plasmáticos da tansulosina atingem um pico cerca de 6 horas depois, e, no estado estacionário, que é atingido ao 5º dia de doses múltiplas, a $C_{m\acute{a}x}$ nos doentes é cerca de dois terços mais elevada do que a atingida após uma dose única. Apesar disto se ter verificado em idosos, esperam-se os mesmos resultados em doentes jovens.

Existe uma variação inter-individual muito elevada dos níveis plasmáticos, quer após a administração de dose única, quer após doses múltiplas.

Distribuição

No homem, a tansulosina liga-se em cerca de 99% às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é pequeno (cerca de 0,2 l/kg).

Biotransformação

A tansulosina tem um baixo efeito de primeira passagem, sendo metabolizada lentamente. A maior parte da tansulosina encontra-se presente no plasma na forma de substância ativa inalterada. O fármaco é metabolizado no fígado.

Em ratos, observou-se que praticamente nenhuma indução das enzimas hepáticas microssomais foi causada pela tansulosina.

Resultados *in vitro* sugerem que a CYP3A4 e também a CYP2D6 estão envolvidas no metabolismo, com possíveis contribuições menores de outras isoenzimas CYP no metabolismo do cloridrato de tansulosina. A inibição das enzimas CYP3A4 e CYP2D6 metabolizadoras do fármaco podem levar ao aumento da exposição ao cloridrato de tansulosina (ver secção 4.5 e 4.5).

Nenhum dos metabolitos é mais ativo do que o composto original.

Eliminação

A tansulosina e os seus metabolitos são excretados principalmente através da urina. Estima-se que a quantidade excretada como substância ativa inalterada é cerca de 4-6% da dose, quando administrado como tansulosina Farmoz 0,4 mg cápsulas de libertação prolongada.

Após uma dose única de tansulosina Farmoz 0,4 mg cápsulas de liberação prolongada e no estado estacionário foram medidas semividas de eliminação de respetivamente 19 e 15h.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos de toxicidade de dose única e repetida em murganhos, ratos e cães. Foram também realizados estudos de toxicidade reprodutiva em ratos, carcinogenicidade em murganhos e ratos e genotoxicidade in vivo e in vitro.

O perfil de toxicidade geral, observado com elevadas doses de tansulosina, está de acordo com as ações farmacológicas conhecidas dos antagonistas dos recetores adrenérgicos α .

Em doses bastante elevadas houve alterações do ECG em cães. Este efeito não é no entanto considerado clinicamente relevante. A tansulosina mostrou não ter propriedades genotóxicas relevantes.

Foi notificado o aumento de incidência de alterações proliferativas das glândulas mamárias de ratos e murganhos do sexo feminino. Este efeito, que é provavelmente mediado pela hiperprolactinemia e apenas ocorreu em doses elevadas, é considerado irrelevante.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo das cápsulas:

alginato de sódio,
copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etilo (1:1),
dibehenato de glicerilo,
maltodextrina,
laurilsulfato de sódio,
macrogol 6000,
polissorbato 80,
hidróxido de sódio,
emulsão de simeticone 30%,
sílica coloidal anidra.

Cabeça/Corpo das cápsulas:

gelatina,
água purificada,
óxido de ferro vermelho (E172),
dióxido de titânio (E171),
óxido de ferro amarelo (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas encontram-se acondicionadas em blisters de PVC/PVDC-Alu em embalagens de 10 ou 30 cápsulas, ou em frascos de HDPE com tampa PP contendo 100 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, nº2

2710-089 Abrunheira

Sintra

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5672092 no INFARMED I.P. (10 cápsulas de libertação prolongada, 0,4 mg, blisters de PVC/PVDC-Alu)

Registo nº 5672191 no INFARMED I.P. (30 cápsulas de libertação prolongada, 0,4 mg, blisters de PVC/PVDC-Alu)

Registo nº 5672290 no INFARMED I.P. (100 cápsulas de libertação prolongada, 0,4 mg, frascos de HDPE com tampa PP)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira Autorização de Introdução no Mercado: 29 de novembro de 2005

APROVADO EM 20-04-2018 INFARMED

Data da renovação da Autorização de Introdução no Mercado. 26 de junho de 2017.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO