

# Espontal® Tamsulosina Clorhidrato 0,4 mg

Cápsulas de liberación controlada

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

## Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de fertilidad:

No se observó un incremento significativo en la incidencia de tumores en ratas macho a las que se les administraron dosis mayores de 43 mg/Kg/día y hembras cuyas dosis fueron de 52 mg/kg/día. La dosis mas alta de clorhidrato de tamsulosina evaluada en el estudio de carcinogenicidad en ratas fue 3 veces mayores que la máxima dosis terapéutica en humanos.

El clorhidrato de tamsulosina no produjo evidencias de potencial mutagénico en los estudios llevados a cabo in vitro e in vivo en células de ratón (ensayos de cromátides hermanas en micronúcleos de células de ratón).

Los estudios llevados a cabo en ratas revelaron una significativa reducción en la fertilidad en machos a los que se les administraron dosis únicas o múltiples de 300 mg/Kg/día de clorhidrato de tamsulosina (50 veces la exposición máxima terapéutica en humanos). Estos efectos sobre la fertilidad fueron reversibles al suspender la administración del fármaco.

## Reacciones adversas:

En muy raras ocasiones puede presentarse un descenso de la presión arterial, mareo, debilidad o síncope. A los primeros signos de hipotensión ortostática el paciente deberá sentarse o acostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Menos frecuentemente, puede aparecer sensación de inestabilidad, cefalea, palpitaciones o reacciones de hipersensibilidad.

## Posología:

La dosificación recomendada para el tratamiento de los síntomas de HPB es de una cápsula diaria, normalmente una hora y media después de la misma comida cada día. Para aquellos pacientes que no responden a la dosificación de 0,4 mg diarios después de 2 a 4 semanas de tratamiento, la dosis puede aumentar a 0,8 mg una vez al día. Si la terapia es discontinuada por muchos días, para la dosis de 0,4 mg o 0,8 mg, el tratamiento debe ser iniciado nuevamente con la dosis de 0,4 mg diarios.

Las cápsulas deben ingerirse enteras, con aproximadamente 150 ml de líquido, sin romperlas ni masticarlas, ya que esto alteraría la liberación del principio activo.

## Sobredosificación:

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 4658-3002 int. 1101, 1102 y 1103.

## Presentación:

ESPONTAL® se presenta en envases conteniendo 30 y 60 cápsulas de liberación controlada.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 20 Y 25 °C.  
PRESERVAR DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS  
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 50496

Directora Técnica: M. Gabriela Palma, Farmacéutica.

Laboratorios PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415 - (C1437IOK) Ciudad de Buenos Aires

Tel.: 0800-222-2666

Elaborado en Ing. Torcuato de Tella 968, Avellaneda

## Fórmula:

Cada cápsula de liberación controlada contiene:

Tamsulosina clorhidrato .....	0,4 mg
(equivalente a 0,367 mg de Tamsulosina)	
Sacarosa .....	40,55 mg
Almidón de maíz .....	75,30 mg
Povidona .....	8,13 mg
Polisorbato 80 .....	0,40 mg
Talco .....	38,14 mg
Polímeros acrílicos .....	16,97 mg
Shellac .....	10,34 mg
Migliol .....	1,70 mg

## Acción Terapéutica:

El clorhidrato de tamsulosina es un agente bloqueante de los receptores alfa-1, subtipo alfa-1A.

## Indicaciones:

ESPONTAL® está indicado en el tratamiento de los síntomas funcionales de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB). ESPONTAL® no está indicado para el tratamiento de la hipertensión.

## Acción Farmacológica:

Los síntomas asociados al HPB se relacionan con la obstrucción del tubo de salida de la vejiga, hecho conformado por dos componentes: uno dinámico y uno estático. El componente estático se relaciona con un incremento en el tamaño prostático causado, en parte, por la proliferación de células musculares no estriadas en el estroma prostático. Sin embargo, la severidad de los síntomas de HPB y el grado de obstrucción uretral no se correlacionan bien con el tamaño de la próstata. El componente dinámico es función de un aumento en el tono de las células musculares no estriadas de la próstata y vejiga, llevando a la constricción del tubo de salida de la vejiga. El tono de las células musculares no estriadas es mediado por estimulación nerviosa simpática de los adrenoreceptores alfa-1, que son muy abundantes en la próstata, cápsula prostática, uretra prostática y cuello de la vejiga. El bloqueo de estos adrenoreceptores puede causar relajación de las células musculares no estriadas en el cuello de la vejiga y en la próstata, dando como resultado una mejoría en el flujo urinario y una reducción en los síntomas de HPB.

La Tamsulosina, agente bloqueante alfa-1, presenta selectividad por los receptores alfa-1 de la próstata humana. Se han identificado al menos tres tipos de adrenoreceptores alfa-1: alfa-1A, alfa-1B y alfa-1D; su distribución difiere entre los distintos órganos y tejidos humanos. Aproximadamente el 70% de los receptores alfa-1 en la próstata humana son del subtipo alfa-1A.

Tamsulosina no es un fármaco para usar como antihipertensivo.

## Farmacocinética:

La farmacocinética del clorhidrato de tamsulosina ha sido evaluada en voluntarios adultos sanos y en pacientes con HPB tras la administración de dosis únicas o múltiples, en un rango de 0,1 mg a 1 mg.

## Absorción:

La absorción del clorhidrato de tamsulosina es esencialmente completa (> 90%) tras la administración oral en ayuno de cápsulas de 0,4 mg. El clorhidrato de tamsulosina exhibe una cinética lineal tras la administración de dosis simples y múltiples, llegando al estado estacionario al quinto día de realizar una toma diaria.

## Efecto de los alimentos:

En condiciones de ayuno el T<sub>max</sub> es alcanzado tras 4 ó 5 horas luego de la administración, y alrededor de 6 o 7 horas cuando las cápsulas son administradas junto con los alimentos. Administrar la dosis de clorhidrato de tamsulosina en condiciones de ayuno da como resultado un incremento del 30% en la biodisponibilidad del fármaco (AUC), y de un 40%

© 2005

0142-2

a 70% de aumento en los picos de concentración plasmática (Cmax), comparado con la dosis administrada junto con los alimentos.

#### **Distribución:**

El promedio del volumen aparente de distribución en el estado estacionario del clorhidrato de tamsulosina tras la administración intravenosa a 10 hombres adultos sanos fue de 16 l, lo que sugiere distribución en los fluidos extracelulares del cuerpo.

El clorhidrato de tamsulosina se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (94% a 99%), principalmente a las glucoproteínas alfa-1-ácida (AAG). Los resultados de estudios in vitro indican que la unión del clorhidrato de tamsulosina a las proteínas plasmáticas humanas no es afectada por amitriptilina, diclofenac, gliburida, simvastatin mas metabolito simvastatin-hidroxiácido, warfarina, diazepam, propranolol, tricloretiazida ni clormadinona. Además, el clorhidrato de tamsulosina no afecta la unión a proteínas de estos fármacos.

#### **Metabolismo:**

No hay biconversión enantiomérica del isómero R(-) al S(+) del clorhidrato de tamsulosina en humanos. El clorhidrato de tamsulosina es ampliamente metabolizado en el hígado por el sistema citocromo P450, y menos del 10% de la dosis es excretado sin cambios en la orina. Sin embargo, el perfil farmacocinético de los metabolitos en humanos no ha sido establecido. Además, las enzimas del citocromo P450 que catalizan el metabolismo de fase I del clorhidrato de tamsulosina aún no han sido identificadas. Los metabolitos de clorhidrato de tamsulosina sufren una amplia conjugación con ácido glucurónico o sulfato previa a la excreción renal.

La incubación con células humanas microsomales hepáticas no evidenciaron interacción metabólica de significancia clínica entre clorhidrato de tamsulosina y amitriptilina, albuterol (beta agonista), gliburida y finasterida (inhibidor de la 5-alfa reductasa para el tratamiento de HBP). No obstante, los resultados de los test in vitro acerca de la interacción del clorhidrato de tamsulosina con diclofenac y warfarina fueron ambiguos.

#### **Excreción:**

Tras la administración de clorhidrato de tamsulosina marcado a cuatro voluntarios sanos, el 97% de la radioactividad administrada fue recuperada, siendo la mayor parte en la orina (76%), mostrándose así como vía principal de excreción comparada con las heces (21%) luego de 168 horas.

Tras la administración intravenosa u oral de una preparación de liberación inmediata, la vida media de eliminación del clorhidrato de tamsulosina del plasma es el orden de 5 a 7 horas. La vida media de eliminación plasmática del clorhidrato de tamsulosina en cápsulas de liberación controlada es de aproximadamente 9 a 13 horas en voluntarios sanos y de 14 a 15 horas en la población blanco. El clorhidrato de tamsulosina presenta un clearance sistémico relativamente bajo (2,88 l/hora).

#### **Poblaciones especiales:**

**Pacientes geriátricos:** Un estudio cruzado comparativo de las cápsulas de clorhidrato de tamsulosina acerca del AUC y la vida media de eliminación demostró que la disposición farmacocinética del clorhidrato de tamsulosina puede ser ligeramente prolongada en pacientes geriátricos comparada con voluntarios jóvenes sanos. El clearance intrínseco es independiente de la unión del clorhidrato de tamsulosina a AAG, pero disminuye con la edad, resultando en una exposición (AUC) un 40% más alta en sujetos de 55 a 75 años de edad comparada con sujetos de 20 a 32 años de edad.

#### **Disfunción renal:**

La farmacocinética del clorhidrato de tamsulosina ha sido comparada en 6 sujetos con insuficiencia renal moderada (clearance renal  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o severa (clearance renal  $\leq 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 6 sujetos con función renal normal (clearance renal  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se observó un cambio en la concentración plasmática del clorhidrato de tamsulosina como resultado de la alteración en la unión a las proteínas plasmáticas AAG, la fracción del clorhidrato de tamsulosina no unido a proteínas (activo), así como el clearance intrínseco, permanecieron relativamente constantes. Por lo tanto, aquellos pacientes con insuficiencia renal no requieren ajustes en la dosificación. Los pacientes con disfunción renal terminal (clearance renal  $\leq 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) no han sido estudiados.

#### **Disfunción hepática:**

Fue comparada la farmacocinética del clorhidrato de tamsulosina en 8 sujetos con disfunción hepática moderada y 8 sujetos con función hepática normal. Se observó un cambio en la concentración plasmática del clorhidrato de tamsulosina como resultado de la alteración en la unión a las proteínas plasmáticas AAG, la fracción de clorhidrato de tamsulosina no unido a proteínas (activo) no cambió significativamente, con sólo un modesto cambio en el clearance intrínseco de clorhidrato de tamsulosina no unido a proteínas (32%). Por lo tanto, aquellos pacientes con deficiencia hepática moderada no requieren ajustes en la dosificación.

#### **Interacciones con otras drogas:**

##### **Nifedipina, Atenolol, Enalapril:**

En tres estudios llevados a cabo en sujetos hipertensos (rango de edad 47-79) en quienes

la presión arterial fue controlada con dosis estables de nifedipina, atenolol o enalapril por al menos 3 meses, las cápsulas de clorhidrato de tamsulosina 0,4 mg durante 7 días seguidas de cápsulas de clorhidrato de tamsulosina 0,8 mg por otros 7 días (n=8 por estudio) no evidenciaron efectos clínicos significativos sobre la presión arterial y el pulso comparado con placebo (n=4 por estudio). Por lo tanto, no es necesario modificar la dosificación del clorhidrato de tamsulosina cuando se administra concomitantemente con nifedipina, atenolol o enalapril.

#### **Warfarina:**

No se han llevado a cabo estudios definitivos de interacción entre clorhidrato de tamsulosina y warfarina. Los resultados de los estudios llevados a cabo in vitro e in vivo no son concluyentes. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administran concomitantemente warfarina y clorhidrato de tamsulosina.

#### **Digoxina y Teofilina:**

En dos estudios llevados a cabo en voluntarios sanos (n=10 por estudio, rango de edad 19-39 años) a quienes se les administraron las cápsulas de clorhidrato de tamsulosina 0,4 mg durante 2 días seguidas de cápsulas de clorhidrato de tamsulosina 0,8 mg por otros 8 días, concomitantemente con dosis únicas de 5 mg/Kg por vía intravenosa de digoxina o teofilina, no evidenciaron cambios en la farmacocinética de la digoxina o la teofilina. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosificación cuando se administran concomitantemente cápsulas de clorhidrato de tamsulosina y digoxina o teofilina.

#### **Furosemina:**

Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre las cápsulas de clorhidrato de tamsulosina 0,8 mg/día (estado estacionario) y furosemina 20 mg por vía intravenosa (dosis única) fueron evaluadas en 10 voluntarios sanos (rango de edad 21-40). Las cápsulas de clorhidrato de tamsulosina no tuvieron efecto sobre la farmacodinamia (excreción de electrolitos) de la furosemina. A pesar que la furosemina produce una disminución en el Tmax y el AUC del clorhidrato de tamsulosina se considera que estos cambios no son clínicamente significativos y no se requiere un ajuste en la dosificación de las cápsulas de clorhidrato de tamsulosina.

#### **Cimetidina:**

Los efectos de la cimetidina a la dosis más alta recomendada (400 mg cada 6 horas durante 6 días) sobre la farmacocinética de una dosis única de cápsulas de clorhidrato de tamsulosina de 0,4 mg fue estudiada en 10 voluntarios sanos (rango de edad 21-38). El tratamiento con cimetidina dio como resultado una disminución significativa (26%) en el clearance del clorhidrato de tamsulosina, lo que resultó en un moderado incremento en el AUC del clorhidrato de tamsulosina (44%). Por lo tanto, las cápsulas de clorhidrato de tamsulosina deben ser usadas con precaución en combinación con cimetidina, particularmente a dosis más altas que 0,4 mg.

#### **Contraindicaciones:**

ESPONTAL® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de tamsulosina o a algún otro componente de la formulación.

#### **Precauciones:**

##### **Generales:**

Antes de comenzar el tratamiento con ESPONTAL® deben descartarse otras patologías que pueden causar síntomas y signos similares a los de la Hiperplasia Próstata Benigna. Se detectaron mas frecuentemente los síntomas y signos de hipotensión ortostática en aquellos pacientes tratados con clorhidrato de tamsulosina que en aquellos tratados con placebo. Como con otros agentes bloqueantes alfa adrenérgicos, existe un riesgo potencial de síncope (Ver reacciones adversas).

No hay datos disponibles según los cuales ESPONTAL® afecte la capacidad para conducir automóviles para manejar maquinarias. No obstante, el paciente debe recordar que los vértigos son una eventualidad posible.

##### **Ensayos de laboratorio:**

No se conocen interacciones con test de laboratorios durante el uso de clorhidrato de tamsulosina. El tratamiento con las cápsulas de clorhidrato de tamsulosina por más de 12 meses no tuvo efecto significativo sobre el antígeno prostático específico.

##### **Embarazo, efectos teratogénicos:**

Categoría B en el embarazo. La administración de clorhidrato de tamsulosina a ratas embarazadas a dosis mayores a 300 mg/Kg/día (aproximadamente 50 veces la dosis terapéutica en humanos) no revelaron evidencia de daño en el feto. La administración de clorhidrato de tamsulosina a conejas embarazadas a dosis mayores a 50 mg/Kg/día no revelaron evidencia de daño en el feto. El uso de ESPONTAL® no está indicado en mujeres.

##### **Lactancia:**

El uso de ESPONTAL® no está indicado en mujeres.

##### **Uso en niños:**

El uso de ESPONTAL® no está indicado en niños.