

DENVERPROST®

TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0.4 mg

Cápsulas de liberación controlada

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALITATIVA:

Cada cápsula de liberación controlada contiene: Tamsulosina clorhidrato 0.4 mg., Excipientes: Crospovidona, Manitol, Celulosa microcristalina, Hipromellosa 5cps, Polisorbato, Trietilcitrato, Etilcelulosa, Copolímero de ácido metacrílico, Talco, Dióxido de titanio.

ACCION TERAPEUTICA:

El Clorhidrato de Tamsulosina es un agente bloqueante de los receptores alfa-1, subtipo alfa-1A.

Código ATC: G04CA02

INDICACIONES:

DENVERPROST® está indicado en el tratamiento de los síntomas funcionales de la Hiperplasia Benigna (HBP) de próstata.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

Acción farmacológica: Los síntomas asociados a la HBP se relacionan con la obstrucción del tubo de salida de la uretra, hecho conformado por dos componentes; uno dinámico y uno estático. El componente estático se relaciona con un incremento en el tamaño prostático causado por la proliferación de células musculares no estriadas en el estroma prostático; sin embargo, la severidad de los síntomas de HBP y el grado de obstrucción uretral no se correlacionan con el tamaño de la próstata. El componente dinámico es en función de un aumento en el tono de las células musculares no estriadas de la próstata y vejiga, llevando a la constricción de la uretra. El tono de las células musculares no estriadas es mediado por estimulación nerviosa simpática de los adreno-receptores alfa-1, que son muy abundantes en la próstata, cápsula prostática, uretra prostática y cuello de la vejiga. El bloqueo de estos adreno-receptores 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 HBP.

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 adreno-receptores 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 HBP 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 ayunas 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 Tmáx es alcanzado tras 4 ó 5 horas luego de la administración, y alrededor de 6 ó 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% 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 más metabolito simvastatin-hidroxiácido, warfarina, diazepam, propranolol, triclometiazida ni clormadidina. 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 la fase I del Clorhidrato de Tamsulosina aún no han sido identificadas. Los metabolitos de Clorhidrato de Tamsulosina sufren una amplia conjugación con ácido glucurónico previa a la excreción renal.

La incubación con células humanas microsomas hepáticas no evidenciaron interacción metabólica de significancia clínica entre Clorhidrato de Tamsulosina y amitriptilina, albuterol (beta agonista), gliburida y finasteride (inhibidor de la 5-alfa reductasa para el tratamiento de HBP). No obstante, los resultados del 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 del 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 blanca.

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 los voluntarios jóvenes sanos. El clearance intrínseco es independiente a 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 influencia renal moderada (clearance renal \leq 30 ml/min/1.73 m²) o severa (clearance renal \leq 10 ml/min/1.73 m²) y 6 sujetos con función renal normal (clearance renal \geq 90 ml/min/1.73 m²). Se observó un cambio en la concentración plasmática de Clorhidrato de Tamsulosina como resultado de la alteración en la unión a 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 m²) 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 las proteínas (32%). Por lo tanto, aquellos pacientes con deficiencia hepática moderada no requieren ajustes en la dosificación.

INTERACCION 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, recibieron cápsulas de 0.4 mg de Tamsulosina durante 7 días. Luego continuaron con 0.8 mg de Tamsulosina 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 seguidos, 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.

Furosemida

Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre las cápsulas de Clorhidrato de Tamsulosina 0.8 mg/día (estado estacionario) y furosemida 20 mg por vía intravenosa (dosis única) fueron evaluadas en 10 voluntarios sanos (rango de edad de 21-40). Las cápsulas de Clorhidrato de Tamsulosina no tuvieron efecto sobre la farmacodinamia (excreción de electrolitos) de la furosemida. A pesar que la furosemida produce una disminución del Tmáx 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 dió como resultado una disminución significativa (26%) en el clearance 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.

POSOLOGÍA / DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosificación recomendada para el tratamiento de los síntomas de HBP 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 ó 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.

CONTRAINDICACIONES:

-Hipersensibilidad conocida al Clorhidrato de Tamsulosina o a algún otro compo-

nente de la formulación.

-Hipotensión ortostática.

-Insuficiencia hepática severa.

PRECAUCIONES:

Generales:

Antes de comenzar el tratamiento con DENVERPROST® deben descartarse otras patologías que pueden causar síntomas y signos similares a los de Hiperplasia Prostática Benigna. Se detectaron más 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.

No hay datos disponibles según los cuales el Clorhidrato de Tamsulosina 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 Clorhidrato de Tamsulosina no está indicado en mujeres.

Lactancia:

El uso de Clorhidrato de Tamsulosina no está indicado en mujeres.

Uso en Niños:

El uso de Clorhidrato de Tamsulosina no está indicado en niños.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de fertilidad:

No se observó ningún incremento significativo en la incidencia de tumores en ratas macho a las que se administraron dosis mayores de 43 mg/kg/día y hembras cuyas dosis fueron de 52 mg/kg/día. La dosis más 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 del paciente deberá sentarse o acostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido. Menos frecuentemente, puede aparecer sensación de inestabilidad, cefalea, astenia, eyaculación anormal, palpitaciones o reacciones de hipersensibilidad.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma:
www.denverfarma.com.ar
- llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notifican/pacientes>
o llamar a ANMAT response 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACION:

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al

Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Teléfono: (011) 4300-2115,
Hospital A. Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACION PARA EL PACIENTE:

DENVERPROST® se utiliza en los hombres para el tratamiento de las molestias del tracto urinario inferior asociadas a un agrandamiento de la glándula prostática (hiperplasia benigna de próstata). Se trata de molestias tales como: dificultades en la micción (chorro de orina débil), goteo, micción imperiosa y necesidad de orinar frecuentemente tanto por la noche como durante el día.

-Antes de tomar DENVERPROST®:

No use Tamsulosina:

Si es alérgico (hipersensible) a este principio activo o a cualquiera de los demás componentes de la especialidad farmacéutica que le han recetado. Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Los síntomas de alergia pueden incluir:

- Crisis de asma, con dificultad respiratoria, respiración con silbidos audibles o respiración rápida.
- Hinchazón más o menos brusca de cara, labio, lengua u otro lugar del cuerpo. Es especialmente crítica si afecta a las cuerdas vocales.
- Urticaria, picor, erupción cutánea.
- Shock anafiláctico (Pérdida de conocimiento, palidez, sudoración, etc).
- Si padece problemas hepáticos graves.
- Si padece mareos debidos a un descenso de la presión arterial al cambiar de posición (sentarse o ponerse de pie).

Tenga especial cuidado con Tamsulosina:

- Son necesarios exámenes médicos periódicos para controlar la evolución de la enfermedad de la que está siendo tratado.

- Raramente, pueden producirse desmayos durante el uso de Tamsulosina, como ocurre con otros medicamentos de este tipo. A los primeros síntomas de mareo o debilidad debe sentarse o tumbarse hasta que los mismos hayan desaparecido.

- Si padece problemas graves de riñón, consulte a su médico.

- Si va a someterse a una operación quirúrgica ocular debido a una opacidad del cristalino (cataratas). Por favor, informe a su oculista si está tomando o ha tomado anteriormente Tamsulosina. El especialista podrá entonces tomar las precauciones apropiadas con respecto a la medicación y a las técnicas quirúrgicas a utilizar.

Consulte a su médico si debe o no posponer o suspender temporalmente la toma de este medicamento si va a someterse a dicha operación.

Situaciones fisiológicas especiales:

Embarazo, lactancia e infancia:

Este medicamento no está indicado en mujeres ni en niños

Conducción y uso de máquinas:

No hay evidencia de que afecte a la capacidad para conducir o manejar herramientas o máquinas. Sin embargo, debe tener en cuenta que pueden producirse mareos, en cuyo caso, no debe realizar actividades que requieran atención.

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los productos de plantas medicinales o los adquiridos sin receta. La toma de Tamsulosina junto con otros medicamentos del mismo grupo (antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa1) puede producir un descenso no deseado de la tensión arterial.

-Uso apropiado de DENVERPROST®:

Este medicamento debe tomarse preferentemente una hora y media después del desayuno o de la primera comida del día, debe ingerirse entero y no debe romperse ni masticarse.

Si un médico le prescribe algún otro medicamento, hágale saber que recibe Tamsulosina. Compruebe con su médico regularmente la evolución del trastorno que motiva la administración de Tamsulosina. Tal vez exista alguna razón que le

ha impedido recibir adecuadamente las dosis indicadas e induzca a su médico a conclusiones erróneas acerca del tratamiento.

No debe reiniciar por propia iniciativa el tratamiento con Tamsulosina sin antes consultar con su médico, ni recomendar su toma a otra persona, aunque parezca tener los mismos síntomas que usted. Tampoco es recomendable que interrumpa o reduzca la dosis sin antes considerar la opinión de su médico.

Si durante el tratamiento con Tamsulosina se encuentra mal, consulte de forma inmediata con su médico.

La toma de demasiado medicamento puede conducir a un descenso no deseado de la presión arterial y a un aumento de la frecuencia cardiaca, con sensación de desmayo.

Si olvidó tomar Tamsulosina:

Si ha olvidado tomar su medicamento tal como se le ha recomendado, puede tomar su dosis diaria más tarde dentro del mismo día. En caso de que haya omitido la dosis un día, puede simplemente seguir tomando su cápsula diaria tal como se le ha prescrito. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento:

Cuando se abandona prematuramente el tratamiento, pueden volver sus molestias originales. Por lo tanto, tome este medicamento durante todo el tiempo que su médico le prescriba, incluso aunque sus molestias hayan desaparecido. Consulte siempre a su médico si decide suspender el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

-Modo de Conservación de DENVERPROST®:

Mantenga DENVERPROST® fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar DENVERPROST® después de la fecha de caducidad.

Conservar este medicamento en su embalaje original, a temperatura ambiente, preservándolo preferentemente de la luz y humedad excesiva.

-Efectos indeseables:

Al igual que todos los medicamentos, DENVERPROST® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

En ocasiones: Mareo, especialmente al sentarse o al ponerse de pie.

Poco frecuentes: Dolor de cabeza, palpitaciones (el latido cardíaco es más rápido de lo normal y además perceptible), reducción de la presión sanguínea por ejemplo cuando se levanta rápidamente después de estar en posición sentada o tumbarse a veces asociado a mareo, goteo u obstrucción nasal (rinitis), diarrea, sensación de náuseas y vómito, estreñimiento, debilidad (astenia), erupción cutánea, picor y ronchas (urticaria), eyaculación anormal. Esto último significa que el semen no se libera a través de la uretra, sino que permanece en la vejiga. Este fenómeno es inofensivo.

Muy raramente: Priapismo (erección no deseada, prolongada y dolorosa que requiere tratamiento médico inmediato).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico o farmacéutico.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomienda a otras personas".

PRESENTACION:

DENVERPROST® se presenta en envases de 30 cápsulas.

CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente entre 10°C y 30°C, preservar de la luz y la humedad excesiva.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. N°: 56915

DENVER FARMA S. A.

Mozart S/Nº, Centro Industrial Garín, Escobar. Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi - Farmacéutico.

Servicio de atención al usuario: 4756-5436

Rv: 07/23
Cod. 7367