

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

SEBRANE 0,4 mg cápsulas duras de liberación prolongada

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 0,4 mg de hidrocloreuro de tamsulosina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas duras de liberación prolongada.

Las cápsulas contienen granulos de color blanco o blanco apagado. La parte de arriba es marrón opaco, la parte de abajo es beige opaco.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados con la hiperplasia benigna de próstata (HBP).

### **4.2 Posología y forma de administración**

*Posología* Se debe tomar una cápsula al día después del desayuno o de la primera comida del día.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de tamsulosina en niños < 18 años. Los datos que existen actualmente se describen en la sección 5.1.

#### *Uso en la insuficiencia renal*

No es preciso hacer ningún ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

#### *Uso en la insuficiencia hepática*

No es preciso hacer ningún ajuste de dosis en la insuficiencia hepática de leve a moderada (ver también la sección 4.3 Contraindicaciones).

#### *Forma de administración*

Para administración oral. La cápsula debe tragarse entera y no debe abrirse ni masticarse porque esto interfiere con la liberación prolongada del principio activo.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, incluido el angioedema inducido por fármacos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de hipotensión ortostática.
- Insuficiencia hepática grave.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Al igual que con otros antagonistas del adrenoceptor  $\alpha_1$ , durante el tratamiento con tamsulosina puede producirse una disminución de la presión arterial en casos individuales y, como consecuencia de ello, en raras ocasiones puede producirse un desmayo. Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) el paciente debe sentarse o tumbarse hasta que los síntomas desaparezcan.

Antes de iniciar el tratamiento con tamsulosina, el paciente debe ser examinado con el fin de excluir la presencia de otras situaciones que pueden originar los mismos síntomas que la hiperplasia benigna de próstata.

Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares, debe procederse a la exploración mediante tacto rectal y en caso de que sea necesario a la determinación del antígeno específico de próstata (PSA).

El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<10$  ml/min) debe ser abordado con precaución, ya que estos pacientes no han sido estudiados.

En raras ocasiones se ha observado angioedema tras la utilización de tamsulosina. El tratamiento debe suspenderse inmediatamente, el paciente debe ser monitorizado hasta que desaparezca el edema, y no se le debe volver a administrar tamsulosina.

Durante la cirugía de cataratas, en algunos pacientes tratados con tamsulosina o que la habían recibido previamente se ha observado el síndrome de iris laxo intraoperatorio (IFIS, Intraoperative Floppy Iris Syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña). IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación. No se recomienda el inicio del tratamiento con tamsulosina en pacientes que van a someterse a una cirugía de cataratas.

La interrupción del tratamiento con tamsulosina 1-2 semanas previas a una cirugía de cataratas se considera útil de manera anecdótica, pero el beneficio y duración de la interrupción del tratamiento previo a una cirugía de cataratas todavía no se ha establecido.

Durante la valoración pre-operatoria, los cirujanos y los equipos de oftalmólogos, deberían considerar si los pacientes programados para someterse a cirugía de cataratas, están siendo o han sido tratados con tamsulosina, con el fin de asegurar que se tomarán las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía.

Hidrocloruro de tamsulosina no debe administrarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con fenotipo metabolizador lento del CYP2D6.

Hidrocloruro de tamsulosina debe utilizarse con precaución en combinación con inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 (ver sección 4.5).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

No se han descrito interacciones en la administración simultánea de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipino o teofilina.

La administración concomitante de cimetidina da lugar a una elevación de los niveles plasmáticos de tamsulosina, mientras que la furosemida ocasiona un descenso, pero como los niveles se mantienen dentro de los límites normales no es preciso ajustar la posología.

*In vitro*, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano, no se ve modificada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, simvastatina ni warfarina. Tampoco la tamsulosina modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona.

Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina pueden aumentar la tasa de eliminación de la tamsulosina.

La administración concomitante de hidrocloreuro de tamsulosina con inhibidores potentes del CYP3A4 puede producir un aumento de la exposición a hidrocloreuro de tamsulosina. La administración concomitante con ketoconazol (un conocido inhibidor potente del CYP3A4) provocó un aumento del AUC y de la C<sub>max</sub> de hidrocloreuro de tamsulosina en un factor de 2.8 y 2.2 respectivamente.

Hidrocloreuro de tamsulosina no debe administrarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con fenotipo metabolizador lento del CYP2D6.

Hidrocloreuro de tamsulosina debe utilizarse con precaución en combinación con inhibidores potentes y moderados del CYP3A4.

La administración concomitante de hidrocloreuro de tamsulosina con paroxetina, un inhibidor potente del CYP2D6, provocó que la C<sub>máx</sub> y el AUC de tamsulosina aumentasen en un factor de 1,3 a 1,6 respectivamente, pero estos aumentos no se consideran clínicamente relevantes.

La administración simultánea de otros antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  puede dar lugar a efectos hipotensores.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Tamsulosina no está indicado en mujeres.

Con tamsulosina se han observado trastornos en la eyaculación a corto y a largo plazo en estudios clínicos. En la fase de post comercialización, se han notificado en trastornos en la eyaculación, eyaculación retrógrada e insuficiencia eyaculatoria.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben ser conscientes del hecho de que puede aparecer mareo.

#### **4.8 Reacciones adversas**

<i>MedDRA sistema de clasificación de órganos</i>	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)	Raras (>1/10.000, <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo (1,3%)	Cefalea	Síncope		
<b>Trastornos oculares</b>					Visión borrosa Deterioro visual
<b>Trastornos cardíacos</b>		Palpitaciones			
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión ortostática			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Rinitis			Epistaxis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos			
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Sarpullido, prurito, urticaria	Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa	
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>	Trastornos en la eyaculación, Eyaculación retrógrada, Insuficiencia eyaculatoria			Priapismo	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Astenia			

Durante el seguimiento de farmacovigilancia post-comercialización, se ha asociado la terapia con tamsulosina a una situación de pupila pequeña durante la cirugía de cataratas, conocida como Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS), (ver sección 4.4)

#### *Experiencia post-comercialización*

Además de los acontecimientos adversos recogidos en la tabla, se ha notificado la aparición de fibrilación auricular, arritmias, taquicardia y disnea en asociación con la utilización de tamsulosina. Como estos acontecimientos se han notificado de forma espontánea provienen de la experiencia post-comercialización

en todo el mundo, la frecuencia de los acontecimientos y el papel causal de tamsulosina no pueden determinarse con fiabilidad.

#### **4.9 Sobredosis**

Se ha notificado un caso de sobredosis aguda con 5 mg de tamsulosina. Se observó hipotensión aguda (presión sanguínea sistólica de 70 mm de Hg), vómitos y diarrea, el paciente fue tratado con reposición de líquidos pudiendo ser dado de alta el mismo día.

En caso de que se produzca hipotensión aguda después de una sobredosis, debe proporcionarse soporte cardiovascular. La presión arterial y la frecuencia cardiaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición en decúbito. En caso de que con esta medida no se consiga el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores del plasma y vasopresores cuando sea necesario. Debe monitorizarse la función renal y aplicar medidas de soporte general. No es probable que la diálisis sea de alguna ayuda, ya que la tamsulosina presenta un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas.

Pueden tomarse medidas, tales como emesis, para impedir la absorción. Cuando se trate de cantidades importantes, puede procederse a lavado gástrico y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, como el sulfato sódico.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antagonista de receptores alfa adrenérgicos, Código ATC: G04C A02.

##### *Mecanismo de acción*

La tamsulosina se une selectiva y competitivamente a los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos postsinápticos, especialmente a los subtipos  $\alpha_{1A}$  y  $\alpha_{1D}$ , produciendo la relajación del músculo liso de la próstata y de la uretra.

##### *Efectos farmacodinámicos*

La tamsulosina aumenta el flujo urinario máximo. Mejora la obstrucción relajando la musculatura lisa de la próstata y de la uretra, con lo que mejora los síntomas.

El medicamento también mejora los síntomas de almacenamiento en los que la inestabilidad de la vejiga desempeña un importante papel.

Estos efectos sobre los síntomas de llenado y vaciado se mantienen durante el tratamiento a largo plazo. La necesidad de cirugía o de cateterización se ve retrasada de forma significativa.

Los antagonistas del  $\alpha_1$ -adrenorreceptor pueden reducir la presión arterial al disminuir la resistencia periférica. Durante los estudios realizados con tamsulosina no se observó ninguna reducción clínicamente significativa de la presión arterial.

##### *Población pediátrica*

Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de rango de dosis en niños con vejiga neuropática. Se aleatorizó y trató a un total de 161 niños (con edades de 2 a 16 años) con 1 de los 3 niveles de dosis de tamsulosina (bajo [0,001 a 0,002 mg/kg], medio [0,002 a 0,004 mg/kg], y alto [0,004 a 0,008 mg/kg]), o con placebo. La variable principal era el número de pacientes en que disminuyó la presión de goteo del detrusor (LPP, leak point pressure) hasta <40 cm H<sub>2</sub>O según dos mediciones realizadas en el mismo día. Las variables secundarias eran: variación actual y variación porcentual desde la situación basal en la presión de goteo del detrusor, mejoría o estabilización de la hidronefrosis y el hidroureter, variación en los niveles de orina obtenidos mediante sondaje y número de veces que se habían

presentado fugas de orina en el momento del sondaje según los registros de sondaje. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de placebo y cualquiera de los 3 grupos de dosis de tamsulosina ni en la variable principal ni en las secundarias. No se observó respuesta a la dosis para cualquiera de los niveles de dosis.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### *Absorción:*

La tamsulosina se absorbe del intestino y su biodisponibilidad casi completa. La ingesta reciente de alimentos reduce la absorción de la tamsulosina. El paciente puede favorecer la uniformidad de la absorción tomando siempre tamsulosina después del desayuno o de la primera comida del día. La tamsulosina presenta una cinética lineal.

Los niveles en plasma de tamsulosina alcanzan su máximo unas 6 horas después de una dosis única de tamsulosina en estado postprandial. En el estado de equilibrio estacionario, que se alcanza 5 días después de recibir dosis múltiples, la  $C_{max}$  en pacientes es de alrededor de 2/3 partes superior a la que se obtiene después de una dosis única. Si bien estas observaciones se realizaron en pacientes de edad avanzada, cabría esperar el mismo hallazgo en pacientes jóvenes.

Existen variaciones considerables inter-pacientes en cuanto a los niveles plasmáticos tanto después de administrar dosis única como múltiple.

### *Distribución:*

En humanos, la tamsulosina se une aproximadamente en un 99% a las proteínas plasmáticas y el volumen de distribución es pequeño (aproximadamente 0,2 l/kg).

### *Biotransformación:*

La tamsulosina tiene un efecto de primer paso escaso, siendo metabolizada lentamente. La mayor parte de la tamsulosina está presente en plasma en forma de sustancia activa inalterado. El fármaco se metaboliza en el hígado. En estudios realizados en ratas, se observó que la tamsulosina apenas producía grado alguno de inducción de las enzimas microsomales del hígado. Ninguno de los metabolitos es más activo y tóxico que el componente original.

No se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver sección 4.3)

### *Eliminación:*

La tamsulosina y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina encontrándose aproximadamente el 9% de la dosis en forma del fármaco inalterado. Después de una dosis única postprandial de tamsulosina, y en el estado estacionario, se han medido en pacientes semividas de eliminación de aproximadamente 10 y 13 horas, respectivamente.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Se realizaron estudios de toxicidad de dosis única y múltiple en ratones, ratas y perros. Además se ha estimado la toxicidad reproductiva en ratas, la carcinogenicidad en ratones y ratas y la genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*. El perfil general de toxicidad observado a dosis altas de tamsulosina concuerda con las acciones farmacológicas ya conocidas de los antagonistas del  $\alpha_1$ -adrenorreceptor. A dosis muy altas observaron alteraciones en el ECG en perros. Esta respuesta no se considera clínicamente relevante. La tamsulosina ha mostrado propiedades genotóxicas apreciables.

Se ha detectado un aumento en la incidencia de cambios proliferativos en las glándulas mamarias de hembras de rata y de ratón expuestas a tamsulosina. Estos hallazgos que probablemente son mediados por la hiperprolactinemia y que sólo se produjeron a dosis elevadas se consideran irrelevantes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1 Lista de excipientes**

### Contenido de la cápsula:

Celulosa microcristalina (E-460)

Copolímero de ácido metacrílico-etil acrilato 1:1 (que incluye: polisorbato 80, laurilsulfato sódico)

Talco

Trietil citrato

Estearato de calcio

### Cubierta de la cápsula:

Óxido de hierro amarillo (E-172)

Óxido de hierro negro (E-172)

Óxido de hierro rojo (E-172)

Dióxido de titanio (E-171)

Gelatina

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Almacenar en el embalaje original para proteger de la luz.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blisteres incoloros, transparentes de PVC/PVDC/Aluminio de 30, 90 ó 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Biomed, S.L.

C/ Teixidors 22, Pol. Can Rubiol

07141 Marratxí, España

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

67.904

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 27/Julio/2006

Fecha de la última renovación: 25/Abril/2011

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2013