

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamsulosina Astellas Pharma Europe 0,4 mg, capsule rigide a rilascio modificato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula a rilascio modificato contiene 0,4 mg di tamsulosin cloridrato come principio attivo.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato, di colore arancio/verde oliva contrassegnate con i codici '0,4' e '701'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Sintomi delle basse vie urinarie (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms) associati a iperplasia prostatica benigna (IPB).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso orale

Una capsula al giorno da assumere dopo colazione o dopo il primo pasto della giornata.

La capsula deve essere deglutita intera e non deve essere frantumata o masticata perché questo può interferire con il rilascio modificato del principio attivo.

In caso di compromissione della funzionalità renale non è richiesto aggiustamento posologico.

In caso di insufficienza epatica da lieve a moderata, non è richiesto aggiustamento posologico (vedere anche paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per uso specifico di Tamsulosina Astellas Pharma Europe nei bambini.

La sicurezza e l'efficacia di tamsulosin nei bambini <18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità a tamsulosin cloridrato, incluso angioedema indotto da farmaci o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Precedenti di ipotensione ortostatica.

Grave insufficienza epatica.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Come con altri antagonisti degli adrenorecettori α_1 , durante il trattamento con Tamsulosina Astellas Pharma Europe, si può avere in casi particolari una riduzione della pressione

arteriosa che, raramente, può dar luogo ad una sincope. Ai primi segni di ipotensione ortostatica (capogiri, debolezza) il paziente deve sedersi o sdraiarsi sino alla scomparsa dei sintomi.

Prima di iniziare la terapia con Tamsulosina Astellas Pharma Europe, il paziente deve essere valutato per escludere la presenza di altre condizioni che possano causare gli stessi sintomi della iperplasia prostatica benigna. L'esplorazione rettale e, se necessario, la determinazione dell'antigene prostatico specifico (PSA) devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento e successivamente ad intervalli regolari.

Il trattamento di pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min) deve essere considerato con cautela poiché il medicinale non è stato studiato su questi soggetti.

Durante l'intervento chirurgico di cataratta e glaucoma, in alcuni pazienti in corso di trattamento o precedentemente trattati con tamsulosin cloridrato è stata osservata la "Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera" (IFIS, una variante della sindrome della pupilla piccola).

IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'intervento.

L'interruzione del trattamento con tamsulosin cloridrato 1-2 settimane prima dell'intervento chirurgico di cataratta o glaucoma è considerato utile dal punto di vista empirico, tuttavia il beneficio della sospensione del trattamento non è ancora stato stabilito.

IFIS è anche stata riscontrata in pazienti che avevano sospeso tamsulosin per un periodo più lungo prima dell'intervento.

Non è raccomandato cominciare la terapia con tamsulosin cloridrato in pazienti per i quali è stato programmato un intervento chirurgico di cataratta o glaucoma.

Durante la valutazione pre-operatoria, l'oftalmologo ed il team chirurgico devono considerare se il paziente in attesa dell'intervento chirurgico di cataratta o glaucoma è in trattamento o è stato trattato con tamsulosin in modo da assicurare che le appropriate misure possano essere adottate per gestire l'IFIS durante l'intervento.

Tamsulosin cloridrato non deve essere somministrato in associazione a forti inibitori del CYP3A4 in pazienti con un fenotipo CYP2D6 caratterizzato da lenta metabolizzazione.

Tamsulosin cloridrato deve essere usato con cautela in associazione a forti e moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Non si sono notate interazioni quando tamsulosin cloridrato è stato assunto in concomitanza ad atenololo, enalapril, o teofillina.

Il concomitante uso di cimetidina determina un aumento dei livelli di tamsulosin nel plasma mentre la furosemide li abbassa; tuttavia i livelli delle concentrazioni plasmatiche della tamsulosin sono contenute nell'intervallo terapeutico e pertanto non si rende necessario un aggiustamento della posologia.

In vitro diazepam, propranololo, triclormetiazide, clormadinone, amitriptilina, diclofenac, glibenclamide, simvastatina e warfarin non modificano la frazione libera di tamsulosin nel plasma umano. Tamsulosin non modifica la frazione libera di diazepam, propranololo, triclormetiazide e clormadinone.

Tuttavia diclofenac e warfarin possono aumentare la velocità di eliminazione di tamsulosin.

La somministrazione concomitante di tamsulosin cloridrato e forti inibitori di CYP3A4 può portare a una aumentata esposizione a tamsulosin cloridrato. La somministrazione concomitante con ketoconazolo (un noto forte inibitore di CYP3A4) ha portato a un incremento della AUC e della Cmax di tamsulosin cloridrato di un fattore pari a 2,8 e 2,2, rispettivamente.

Tamsulosin cloridrato non deve essere somministrato in associazione a forti inibitori del CYP3A4 in pazienti con un fenotipo CYP2D6 caratterizzato da lenta metabolizzazione.

Tamsulosin cloridrato deve essere usato con cautela in associazione a forti e moderati inibitori del CYP3A4.

La somministrazione concomitante di tamsulosin cloridrato e paroxetina, un forte inibitore di CYP2D6, ha portato a un incremento della Cmax e della AUC di tamsulosin di un fattore pari a 1,3 e 1,6, rispettivamente, ma tali incrementi non sono considerati clinicamente rilevanti.

L'uso concomitante di altri antagonisti degli adrenocettori α_1 può determinare effetti ipotensivi.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Tamsulosina Astellas Pharma Europe non è indicato nelle donne.

In studi clinici a breve e lungo termine con tamsulosina cloridrato sono stati osservati disturbi dell'eiaculazione. Casi di disturbi dell'eiaculazione, eiaculazione retrograda e incapacità di eiaculazione sono stati riportati in studi di fase post- autorizzativa.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque il paziente deve essere a conoscenza della eventualità che possano insorgere vertigini.

4.8. Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso	capogiri (1,3%)	cefalea	sincope		
Patologie dell'occhio					Visione offuscata*

					compromissione della vista*
Patologie cardiache		palpitazioni			
Patologie vascolari		ipotensione ortostatica			Epistassi*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		rinite			
Patologie gastrointestinali		costipazione, diarrea, nausea, vomito			Secchezza delle fauci*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea, prurito, orticaria	angioedema	Sindrome di Steven-Johnson	Eritema multiforme*, dermatite esfoliativa*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbi dell'eiaculazione, inclusi eiaculazione retrograda, e mancata eiaculazione			priapismo	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		astenia			

*Osservati nel post-marketing

Durante l'intervento chirurgico per cataratta e glaucoma, nel corso del periodo di sorveglianza post-marketing, è stata osservata una variante della sindrome della pupilla piccola nota come la "Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS)" associata alla terapia con tamsulosin (vedere anche paragrafo 4.4).

Esperienza post-marketing: in aggiunta agli eventi avversi sopra elencati sono stati segnalati, in associazione all'utilizzo di tamsulosin, fibrillazione atriale, aritmia, tachicardia e dispnea. Dal momento che tali eventi segnalati in maniera spontanea provengono dall'esperienza post marketing in tutto il mondo, la frequenza degli stessi e il ruolo di tamsulosin nel causarli non possono essere determinati in maniera certa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con tamsulosin cloridrato può provocare potenzialmente effetti ipotensivi gravi.

Gravi effetti ipotensivi sono stati osservati a differenti livelli di sovradosaggio.

Trattamento

In caso di ipotensione acuta a seguito di sovradosaggio si deve intervenire con una pronta azione di supporto a livello cardiovascolare.

La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca possono essere riportate alla normalità facendo sdraiare il paziente.

Se questo non è sufficiente possono essere utilizzati espansori di volume e, se necessario, farmaci ad azione vasocostrittiva. La funzionalità renale deve essere monitorata e si devono applicare misure di supporto generale.

La dialisi è di scarsa utilità in quanto tamsulosin si lega fortemente alle proteine plasmatiche.

Alcune misure come l'emese possono essere adottate per impedire l'assorbimento.

In caso di ingestione di notevoli dosi può essere utile la lavanda gastrica e possono essere somministrati carbone attivo e un lassativo osmotico, come il sodio solfato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonista degli adrenorecettori α_1 .

Codice ATC : G04C A02. Preparazioni per l'esclusivo trattamento delle patologie della prostata.

Meccanismo di azione

Tamsulosin si lega selettivamente e in maniera competitiva agli adrenorecettori α_1 postsinaptici, in particolare al sottotipo α_{1A} e α_{1D} . Esso determina il rilassamento della muscolatura liscia della prostata e dell'uretra.

Effetti farmacodinamici

Tamsulosina Astellas Pharma Europe aumenta il flusso urinario massimo. Allevia l'ostruzione rilassando la muscolatura liscia della prostata e dell'uretra migliorando perciò i sintomi di svuotamento.

Esso inoltre migliora i sintomi di riempimento nei quali l'instabilità della vescica gioca un ruolo importante.

Questi effetti sui sintomi di riempimento e di svuotamento sono mantenuti durante la terapia a lungo termine. Il bisogno di ricorrere all'intervento chirurgico o alla cateterizzazione è significativamente ritardato.

Gli antagonisti degli adrenorecettori α_1 possono ridurre la pressione arteriosa riducendo le resistenze periferiche. Durante gli studi clinici con Tamsulosina Astellas Pharma Europe non è stata osservata alcuna riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa.

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio di dose-ranging in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, in bambini con vescica neuropatica. Un totale di 161 bambini (con età compresa tra 2 e 16 anni) sono stati randomizzati e trattati ad 1 di 3 livelli di dose di tamsulosin (basso [da 0,001 a 0,002 mg/kg], medio [da 0,002 a 0,004 mg/kg], e alto [da 0,004 a 0,008 mg/kg]), oppure con il placebo. L'endpoint primario è stato il numero di pazienti la cui pressione detrusoriale al punto di fuga (*detrusor leak point pressure*, LPP) è diminuita fino a <40 cm H₂O, sulla base di due valutazioni condotte lo stesso giorno. Gli endpoint secondari sono stati: cambiamento effettivo e percentuale della pressione detrusoriale al punto di fuga rispetto al livello basale, miglioramento o stabilizzazione di idronefrosi e idrouretere e cambiamento dei volumi di urina ottenuti da cateterismo e numero di fughe di urina durante il cateterismo, come registrato nei diari del cateterismo. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra il gruppo trattato con placebo e ciascuno dei 3 gruppi trattati con tamsulosin, né per l'endpoint primario, né per quelli secondari. Non è stata osservata una risposta alla dose per nessun livello di dose.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tamsulosin cloridrato è assorbito dall'intestino ed è biodisponibile quasi completamente. L'assorbimento di tamsulosin cloridrato si riduce con l'assunzione in prossimità dei pasti. Un assorbimento uniforme può essere ottenuto se il paziente assume Tamsulosina Astellas Pharma Europe sempre dopo lo stesso pasto.

Tamsulosin mostra una cinetica lineare.

Dopo una singola dose di Tamsulosina Astellas Pharma Europe a stomaco pieno i livelli plasmatici di tamsulosin raggiungono il picco in circa 6 ore e, in condizioni di steady state, che sono raggiunte dopo 5 giorni di trattamento, la C_{max} è circa 2/3 più elevata di quella raggiunta dopo singola dose.

Ciò è stato notato in pazienti anziani ed è ragionevole attendersi la stessa cosa in pazienti più giovani.

Esiste una considerevole variazione individuale nei livelli plasmatici sia dopo dose singola che ripetuta.

Distribuzione

Nell'uomo tamsulosin è legato per circa il 99% alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è basso (circa 0,2 l/kg).

Biotrasformazione

Tamsulosin ha uno scarso effetto di primo passaggio essendo metabolizzato lentamente.

Tamsulosin è presente nel plasma soprattutto sotto forma di principio attivo immodificato.

Viene metabolizzato nel fegato.

Nel ratto non si è osservata praticamente alcuna induzione del sistema microsomiale degli enzimi epatici causata da tamsulosin.

I risultati *in vitro* suggeriscono che il CYP3A4 e anche il CYP2D6 sono coinvolti nel metabolismo, con possibili minori contributi alla metabolizzazione di tamsulosin cloridrato da parte di altri isoenzimi CYP. L'inibizione degli enzimi di metabolizzazione del farmaco CYP3A4 e CYP2D6 può portare a un incremento dell'esposizione a tamsulosin cloridrato (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Nessuno dei metaboliti è più attivo del prodotto originale.

Eliminazione

Tamsulosin e i suoi metaboliti vengono eliminati soprattutto nelle urine e circa il 9% di una dose nella forma di principio attivo immodificato.

Dopo una singola dose di Tamsulosina Astellas Pharma Europe a stomaco pieno e in condizioni di steady state, l'emivita di eliminazione è stata valutata in 10 e 13 ore rispettivamente.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità in dose singola e ripetuta sono stati effettuati su topi, ratti e cani. Sono stati considerati inoltre studi di riproduzione nei ratti, studi di carcinogenesi nei topi e nei ratti, studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro*.

Il profilo tossicologico generale così come accertato con le dosi più alte di tamsulosin è coerente con la nota attività farmacologica dei farmaci antagonisti degli adrenorecettori α_1 . Nei cani, a dosi molto alte, l'elettrocardiogramma viene modificato. Questa risposta viene considerata non rilevante dal punto di vista clinico. Tamsulosin non ha mostrato rilevanti proprietà genotossiche.

E' stata riportata un'aumentata incidenza delle modifiche proliferative nelle mammelle dei ratti e dei topi femmina. Questi risultati che sono probabilmente mediati dalla iperprolattinemia e che si verificano solo ad alte dosi, sono considerati irrilevanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina E460
Acido metacrilico-etilacrilato copolimero (1:1)
Polisorbato 80 E433
Sodio laurilsolfato
Triacetina E1518
Calcio stearato E470a
Talco E553b.

Capsula:

Gelatina dura;
Indigotina E132
Titanio diossido E171
Ossido di ferro giallo E172
Ossido di ferro rosso E172.

Inchiostro di stampa:

Gomma lacca E904
Glicole propilenico E1520
Ossido di ferro nero E172.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

4 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister di polipropilene-alluminio, da 10 capsule, in astucci da 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 e 200 capsule

Blister di PVC/PVDC-alluminio, da 5 capsule, in astuccio da 50 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 capsule in blister PP/AL - AIC 037020017

20 capsule in blister PP/AL - AIC 037020029

30 capsule in blister PP/AL - AIC 037020031

50 capsule in blister PP/AL - AIC 037020043

60 capsule in blister PP/AL - AIC 037020056

90 capsule in blister PP/AL - AIC 037020068

100 capsule in blister PP/AL - AIC 037020070

200 capsule in blister PP/AL - AIC 037020082

50 capsule in blister PVP/PVDC/AL - AIC 037020094

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 giugno 2006 /12 luglio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO