

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAMSULOSIN DOC Generici 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene 0,4 mg di tamsulosina cloridrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato.

Capsule di colore arancione/verde oliva, con impresso il marchio nero TSL 0.4 e con una riga nera su entrambe le estremità. Le capsule contengono granuli di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei 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 la colazione o dopo il primo pasto della giornata.

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

Non è necessario modificare la dose in caso di compromissione renale o nei pazienti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di TAMSULOSIN DOC Generici nei bambini.

La sicurezza e l'efficacia di tamsulosina nei bambini di età inferiore ai 18 anni non è ancora stata stabilita.

I dati attualmente disponibili sono riportati nella sezione 5.1.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alla tamsulosina cloridrato, incluso angioedema indotto da farmaci, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti di ipotensione ortostatica.

Grave insufficienza epatica.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con altri antagonisti degli adrenorecettori α_1 , durante il trattamento con TAMSULOSIN DOC Generici si può avere in casi particolari una riduzione della pressione arteriosa che raramente, può dare luogo a sincope. Ai primi segni di ipotensione ortostatica (capogiri, debolezza), il paziente deve sedersi o sdraiarsi fino alla scomparsa dei sintomi.

Prima di iniziare la terapia con TAMSULOSIN DOC Generici, il paziente deve essere valutato per escludere la presenza di altre condizioni che possano causare gli stessi sintomi dell'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 preso in considerazione con cautela, poiché il medicinale non è stato studiato su questi soggetti.

In seguito all'utilizzo di tamsulosina, è stato riportato, raramente, angioedema. In questo caso, il trattamento va immediatamente sospeso, il paziente deve essere monitorato fino alla regressione dell'edema e la tamsulosina non deve essere risomministrata.

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

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

L'interruzione del trattamento con tamsulosina 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 tamsulosina cloridrato per un periodo più lungo prima dell'intervento.

Non è raccomandato cominciare la terapia con tamsulosina 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 prendere in considerazione se i pazienti in attesa dell'intervento chirurgico di cataratta o glaucoma sono in trattamento o sono stati trattati con tamsulosina in modo da assicurare che le appropriate misure possano essere adottate per gestire l'IFIS durante l'intervento.

La tamsulosina cloridrato non deve essere somministrata in associazione a forti inibitori del CYP3A4, in pazienti con fenotipo CYP2D6 caratterizzato da lenta metabolizzazione.

La tamsulosina cloridrato deve essere usata con cautela in associazione a forti e moderati inibitori del citocromo CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo sugli adulti.

Non si sono notate interazioni quando la tamsulosina cloridrato è stata assunta in concomitanza ad atenololo, enalapril o teofillina.

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

Negli studi in vitro, diazepam, propranololo, triclormetiazide, clormadinone, amitriptilina, diclofenac, glibenclamide, simvastatina e warfarin non determinano cambiamenti della frazione libera di tamsulosina nel plasma umano. Tamsulosina non modifica la frazione libera di diazepam, propranololo, triclormetiazide e clormadinone. Tuttavia diclofenac e warfarina possono aumentare la velocità di eliminazione di tamsulosina.

La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato e potenti inibitori del CYP3A4 può portare ad una aumentata esposizione a tamsulosina cloridrato. La somministrazione concomitante

con ketoconazolo (un noto forte inibitore del CYP3A4) ha portato ad un incremento della AUC e della C_{max} di tamsulosina cloridrato di un fattore pari a 2,8 e 2,2 rispettivamente.

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

Tamsulosina cloridrato deve essere somministrata con cautela in associazione a forti e moderati inibitori del CYP3A4.

La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato e paroxetina, un forte inibitore del CYP2D6, ha portato ad un incremento della C_{max} e della AUC di tamsulosina 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 adrenorecettori α_1 può determinare effetti ipotensivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di TAMSULOSIN DOC Generici 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 sugli effetti della tamsulosina 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 Stevens-Johnson	eritema multiforme*, dermatite esfoliativa*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	disturbi dell'ejaculazione, inclusi ejaculazione retrograda, e mancata ejaculazione			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 "Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera" (IFIS) associata alla terapia con tamsulosina (vedere anche paragrafo 4.4).

Esperienza post-marketing: in aggiunta agli eventi avversi sopra elencati, in associazione all'uso di tamsulosina sono stati segnalati 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 della tamsulosina 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 tamsulosina cloridrato può provocare potenzialmente effetti ipotensivi gravi.

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

È stato riportato un caso di sovradosaggio acuto con 5 mg di tamsulosina. Sono stati osservati ipotensione acuta (pressione sanguigna sistolica pari a 70 mm Hg), vomito e diarrea, che sono stati trattati mediante reintegrazione di fluidi; il paziente è stato dimesso il giorno stesso.

Trattamento

Nel 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 fosse sufficiente possono essere utilizzati espansori di volume e, ove necessario, farmaci ad azione vasocostrittrice. La funzionalità renale deve essere monitorata e si devono applicare misure di supporto generale.

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

Alcune misure, come l'emesi, 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 ed un lassativo osmotico, come il sodio solfato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonista dell'adrenorecettore α_1 .

Codice ATC: G04C A02. Preparazioni per l'esclusivo trattamento dei disturbi della prostata.

Meccanismo d'azione

La tamsulosina si lega in modo selettivo e competitivo con gli adrenorecettori post-sinaptici α_1 , in particolare ai sottotipi α_{1A} e α_{1D} . Essa determina il rilassamento della muscolatura liscia della prostata e dell'uretra.

Effetti farmacodinamici

La tamsulosina incrementa la velocità massima del flusso urinario. Allevia l'ostruzione rilassando la muscolatura liscia della prostata e dell'uretra migliorando perciò i sintomi di svuotamento. Inoltre, il prodotto migliora i sintomi di riempimento nei quali l'instabilità della vescica svolge un ruolo importante.

Gli effetti del farmaco sui sintomi di riempimento e di svuotamento della vescica si mantengono anche durante la terapia a lungo termine. Il bisogno di ricorrere all'intervento chirurgico o alla cateterizzazione è significativamente ritardato.

Gli antagonisti dei adrenorecettori α_1 possono ridurre la pressione arteriosa riducendo le resistenze periferiche.

Nel corso di studi clinici con la tamsulosina, condotti su pazienti normotesi, non è stata osservata alcuna riduzione della pressione arteriosa clinicamente rilevante.

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 (di età compresa tra 2 e 16 anni) sono stati randomizzati e trattati con 1 dei 3 livelli di dose di tamsulosina (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]) o con 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 nello stesso giorno. Endpoint secondari erano: variazione effettiva e percentuale della pressione detrusoriale al punto di fuga rispetto al livello basale, miglioramento o stabilizzazione di idronefrosi e idrouretere e modifica del volume di urina ottenuti durante il cateterismo e numero di fughe di urina durante il cateterismo, come riportato nei diari del cateterismo. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata tra il gruppo trattato con placebo e ciascuno dei 3 gruppi trattati con tamsulosina per gli endpoint primari e secondari. Nessuna relazione dose-risposta è stata osservata per ciascun livello di dose.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La tamsulosina cloridrato viene assorbita dall'intestino e la sua biodisponibilità è pressoché totale. L'assorbimento di tamsulosina cloridrato si riduce in caso di assunzione in prossimità dei pasti. L'uniformità dell'assorbimento può essere ottenuta assumendo la tamsulosina cloridrato sempre dopo lo stesso pasto.

La tamsulosina mostra una cinetica lineare.

Dopo una singola dose di tamsulosina cloridrato a stomaco pieno i livelli plasmatici di tamsulosina raggiungono il picco in circa 6 ore e, in condizioni di "steady state", che vengono raggiunte dopo 5 giorni di trattamento, la C_{max} è circa due terzi più elevata di quella raggiunta dopo singola dose.

Anche se ciò è stato osservato nel caso di pazienti anziani, ci si aspetta lo stesso risultato anche nel caso di pazienti più giovani.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La tamsulosina ha uno scarso effetto di primo passaggio essendo metabolizzata lentamente. La tamsulosina è presente nel plasma soprattutto sotto forma di principio attivo immodificato. Viene metabolizzata nel fegato.

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

I risultati *in vitro* suggeriscono che il CYP3A4 ed anche il CYP 2D6 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 ad un incremento dell'esposizione a tamsulosin cloridrato (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Nessuno dei metaboliti è più attivo del composto originale.

Eliminazione

La tamsulosina ed i suoi metaboliti vengono eliminati, principalmente, attraverso le urine nelle quali circa il 9% della dose è presente in forma immodificata.

L'emivita di eliminazione della tamsulosina risulta essere di circa 10 ore (se assunta dopo un pasto) e di 13 ore allo "steady state".

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità dopo una singola dose e dopo dosi ripetute è stata studiata in topi, ratti e cani. La tossicità a livello del sistema riproduttivo è stata studiata nei ratti, la carcinogenicità nei topi e nei ratti. La genotossicità è stata studiata *in vivo* e *in vitro*.

Il profilo tossicologico generale così come accertato con le dosi più elevate di tamsulosina è coerente con la nota attività farmacologica dei farmaci antagonisti degli adrenorecettori α_1 .

Nei cani, con dosaggi estremamente elevati, sono state osservate alterazioni nella lettura dell'ECG, anche se prive di rilevanza clinica. La tamsulosina 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, probabilmente mediati dalla iperprolattinemia e che si verificano soltanto ad alte dosi, sono considerati irrilevanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Acido metacrilico – etilacrilato copolimero (1:1)
Polisorbato 80
Sodio laurilsolfato
Trietile citrato
Talco.

Corpo della capsula

Gelatina
Indigotina (E132)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172).

Inchiostro

Gomma lacca
Ossido di ferro nero (E172)
Propilenglicole.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: conservare nella confezione originale.

Contenitore per compresse: mantenere il contenitore perfettamente chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astucci di cartone contenenti 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 e 200 capsule a rilascio modificato in blister in PVC/PE/PVDC/alluminio.

Contenitori per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP contenenti 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 e 200 capsule a rilascio modificato.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- AIC 037007010 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 10 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
- AIC 037007022 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 14 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
- AIC 037007034 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 20 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
- AIC 037007046 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
- AIC 037007059 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
- AIC 037007061 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
- AIC 037007073 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 56 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
- AIC 037007085 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 60 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
- AIC 037007097 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 90 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
- AIC 037007109 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
- AIC 037007111 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 200 capsule in blister PVC/PE/PVDC/AL
- AIC 037007123 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 10 capsule in contenitore per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP
- AIC 037007135 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 14 capsule in contenitore per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP
- AIC 037007147 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 20 capsule in contenitore per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP
- AIC 037007150 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 28 capsule in contenitore per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP
- AIC 037007162 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 30 capsule in contenitore per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP
- AIC 037007174 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 50 capsule in contenitore per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP
- AIC 037007186 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 56 capsule in contenitore per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP
- AIC 037007198 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 60 capsule in contenitore per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP
- AIC 037007200 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 90 capsule in contenitore per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP
- AIC 037007212 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 100 capsule in contenitore per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP
- AIC 037007224 - 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato – 200 capsule in contenitore per compresse in HDPE con chiusura di sicurezza in PP

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco