

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAMSULOSIN MYLAN GENERICS 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 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 con corpo di colore arancione e testa verde-oliva. 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) associati a iperplasia prostatica benigna (IPB).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Pazienti con compromissione renale

Non è richiesto aggiustamento della dose nella compromissione renale.

Pazienti con compromissione epatica

Non è richiesto aggiustamento della dose in pazienti che hanno insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere anche paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della tamsulosina nei bambini con età < 18 anni non è stata stabilita. I dati disponibili al momento sono descritti nel paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Per uso orale

La capsula deve essere deglutita intera e non deve essere frantumata o masticata in quanto ciò potrebbe avere un effetto sul rilascio modificato del principio attivo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, incluso angioedema indotto dal farmaco o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- Precedenti episodi di ipotensione ortostatica.
- Grave insufficienza epatica.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.

Come con gli altri antagonisti adrenocettori α_1 , durante il trattamento con Tamsulosin Mylan Generics, 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 Tamsulosin Mylan Generics, 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 del 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 va ri-somministrata.

Durante l'intervento chirurgico di cataratta o di glaucoma, in alcuni pazienti in corso di trattamento o precedentemente trattati con tamsulosina, è stata osservata la "Sindrome Intra-operatoria 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 tamsulosina 1-2 settimane prima dell'intervento chirurgico di cataratta o di glaucoma è considerato utile dal punto di vista empirico, tuttavia il beneficio della sospensione del trattamento non è stato stabilito. L'IFIS è stata anche riscontrata in pazienti che avevano sospeso tamsulosina per un periodo più lungo prima dell'intervento di cataratta o di glaucoma.

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

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

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

Tamsulosina deve essere usata con cautela in associazione a forti e moderati inibitori del CYP3A4 come l'eritromicina (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 tamsulosina 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 contenute nell'intervallo terapeutico e pertanto non si rende necessario un aggiustamento della posologia.

In vitro, diazepam, propranololo, tricloretiazide, 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, tricloretiazide e clormadinone.

Il diclofenac ed il warfarin possono determinare l'aumento della velocità di eliminazione della tamsulosina.

Negli studi condotti *in vitro* su frazioni microsomiali epatiche (che rappresentano il sistema enzimatico del citocromo P450) non sono state osservate interazioni tra Tamsulosina ed amitriptilina, salbutamolo, glibenclamide o finasteride.

La somministrazione concomitante di tamsulosina e forti inibitori del CYP3A4 può portare ad una maggiore esposizione a tamsulosina. La somministrazione concomitante di ketoconazolo (un noto forte inibitore del CYP3A4) ha portato ad un aumento della AUC e della C_{max} di tamsulosina di un fattore pari a 2,8 e 2,2, rispettivamente.

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

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

La somministrazione concomitante di tamsulosina con paroxetina, un forte inibitore del CYP2D6, ha determinato un aumento 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 portare ad effetti ipotensivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento

L'uso di Tamsulosin cloridrato non è indicato nelle donne.

Fertilità

In studi clinici a breve e lungo termine con tamsulosina 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 capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

	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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso	Capogiri (1.3%)	Cefalea	Sincope		
Patologie oculari					Visione offuscata*, Compromissione della vista*
Patologie cardiache		Palpitazioni			

Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite			Epistassi*
Patologie gastrointestinali		Costipazione, Diarrea, Nausea, Vomito			Bocca secca*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanee, Prurito, Orticaria	Angioedema	Sindrome di Stevens-Johnson	Eritema multiforme*, Dermatite esfoliativa*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbi dell'eiaculazione, tra cui eiaculazione retrograda, mancata eiaculazione			Priapismo	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia			

- Osservate nel periodo successivo alla commercializzazione

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

Esperienza di post-marketing: in aggiunta agli eventi avversi sopra elencati, sono stati segnalati in associazione all'utilizzo di tamsulosina, 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 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 può provocare potenzialmente effetti ipotensivi gravi. Gravi effetti ipotensivi sono stati osservati a diversi livelli di sovradosaggio. La dose più elevata di tamsulosina che è stata somministrata accidentalmente a un singolo paziente era di 12 g. Il paziente presentò cefalea, ma non richiese un trattamento ospedaliero.

Trattamento

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

La pressione sanguigna 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, se 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 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 solfato di sodio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna, antagonista dell'adrenorecettore alfa
Codice ATC: G04CA02.

Meccanismo d'azione

La tamsulosina si lega in modo selettivo e competitivo con gli adrenorecettori postsinaptici α_1 in particolare ai sottotipi α_{1A} e α_{1D} che

inducono la contrazione della muscolatura liscia in modo da rilassare la muscolatura liscia della prostata e dell'uretra.

Effetti farmacodinamici

La tamsulosina incrementa la velocità massima del flusso urinario rilassando la muscolatura liscia della prostata e dell'uretra, eliminando l'ostruzione.

Inoltre, il prodotto migliora i sintomi di irritazione e ostruzione nei quali la contrazione della muscolatura liscia delle basse vie urinarie svolge un ruolo importante.

Gli α 1-bloccanti possono ridurre la pressione sanguigna abbassando le resistenze periferiche.

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

Gli effetti del medicinale sui sintomi di riempimento e di svuotamento della vescica si mantengono anche durante la terapia a lungo termine e, conseguentemente, la necessità di operare viene posticipata nel tempo.

Popolazione pediatrica

Uno studio in doppio-cieco randomizzato, controllato con placebo, a dose variabile è stato effettuato su bambini con vescica neuropatica. Un totale di 161 bambini (con età compresa tra 2 e 16 anni) sono stati randomizzati e trattati con 1 dei 3 livelli di dose della tamsulosina (basso [da 0,001 a 0,002 mg/kg], medio [da 0,002 a 0,004 mg/kg], ed alto [da 0,004 a 0,008 mg/kg], o con placebo. L'endpoint primario era il numero dei pazienti per cui la pressione al punto di perdita del detrusore (LPP) diminuiva a <40 cm H₂O sulla base di due valutazioni nello stesso giorno. Gli endpoints secondari erano: la modifica reale e percentuale della pressione al punto di perdita del detrusore dal valore basale, il miglioramento o la stabilizzazione di idronefrosi e idrouretere e la variazione nei volumi delle urine ottenuti dalla cateterizzazione e dal numero di perdite al momento della cateterizzazione come registrato nei diari della cateterizzazione. Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato con placebo ed alcuno dei gruppi trattati con i 3 livelli di dose della tamsulosina né per l'endpoint primario né per gli endpoints secondari. Nessuna risposta alla dose è stata osservata per alcuno dei livelli di dose.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La tamsulosina viene assorbita rapidamente dall'intestino e la sua biodisponibilità è pressoché totale. L'assorbimento risulta rallentato in caso di assunzione in prossimità dei pasti. L'uniformità dell'assorbimento viene assicurata assumendo sempre tamsulosina dopo lo stesso pasto giornaliero.

La tamsulosina mostra una cinetica lineare.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto circa sei ore dopo una singola assunzione di tamsulosina, dopo un pasto completo. Lo "steady state" viene raggiunto al quinto giorno di trattamento, quando la C_{max} , nei pazienti, è superiore di circa due terzi rispetto alla stessa riscontrata dopo una singola dose.

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

Per quanto riguarda le concentrazioni plasmatiche di Tamsulosina, esistono differenze rilevanti tra i pazienti, sia dopo una singola dose sia dopo dosi ripetute.

Distribuzione

Negli uomini, la Tamsulosina si lega alle proteine plasmatiche in percentuale superiore al 99%, e il volume di distribuzione è limitato (circa 0,2 l/kg).

Biotrasformazione

La Tamsulosina ha uno scarso effetto di primo passaggio essendo metabolizzata lentamente. La maggior parte della Tamsulosina si trova nel plasma inalterata. La sostanza viene metabolizzata nel fegato.

Negli studi condotti su ratti, la Tamsulosina è risultata provocare solo una lieve induzione degli enzimi microsomiali epatici.

Risultati ottenuti *in vitro* suggeriscono che il CYP3A4 ed anche il CYP2D6 siano coinvolti nel metabolismo con possibili minori contributi al metabolismo della tamsulosina cloridrato da parte di altri isoenzimi CYP. L'inibizione degli enzimi metabolizzatori del farmaco CYP3A4 e CYP2D6 può portare ad una aumentata esposizione alla tamsulosina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

I metaboliti non presentano la medesima efficacia e tossicità del farmaco attivo.

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 di tossicità comune riscontrato con dosi elevate di Tamsulosina è risultato equivalente all'effetto farmacologico associato agli antagonisti α -adrenergici.

Nei cani, con dosi estremamente elevate, sono state osservate alterazioni nella lettura dell'ECG, anche se prive di rilevanza clinica. La Tamsulosina non ha mostrato di essere dotata di proprietà genotossiche significative.

In caso di esposizione alla Tamsulosina, sono stati individuati cambiamenti proliferativi maggiori nelle ghiandole mammarie delle femmine di ratto e di topo. Tali cambiamenti, probabilmente indirettamente collegati ad iperprolattinemia e che si verificano soltanto in seguito ad assunzione di dosi elevate, non rivestono alcuna rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina

Acido metacrilico - etil-acrilato copolimero (1:1) dispersione 30 per cento

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).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali avvertenze per la conservazione

Blister: Conservare nella confezione originale.

Contenitore delle capsule: Mantenere il contenitore perfettamente chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

blister in PVC/PE/PVDC/alluminio in astuccio di cartone contenenti 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200 e confezioni multiple contenenti 200 (2 confezioni da 100) capsule a rilascio modificato

Flaconi 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.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20 - 201242 Milano - Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	10 capsule in blister
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004013	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	14 capsule in blister
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004025	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	20 capsule in blister
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004037	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	28 capsule in blister
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004049	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	30 capsule in blister
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004052	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	50 capsule in blister
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004064	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	56 capsule in blister
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004076	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	60 capsule in blister
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004088	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	90 capsule in blister
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004090	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	100 capsule in blister
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004102	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	200 capsule in blister
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004114	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato" 2X100 capsule in blister	
PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037004239	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	10 capsule in contenitore HDPE
AIC n. 037004126	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	14 capsule in contenitore HDPE
AIC n. 037004138	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	20 capsule in contenitore HDPE
AIC n. 037004140	
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato	28 capsule in contenitore HDPE
AIC n. 037004153	

0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato 30 capsule in contenitore HDPE
AIC n. 037004165
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato 50 capsule in contenitore HDPE
AIC n. 037004177
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato 56 capsule in contenitore HDPE
AIC n. 037004189
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato 60 capsule in contenitore HDPE
AIC n. 037004191
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato 90 capsule in contenitore HDPE
AIC n. 037004203
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato 100 capsule in contenitore
HDPE AIC n. 037004215
0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato 200 capsule in contenitore
HDPE AIC n. 037004227

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2006

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO