

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TAMSULOSINA ARROW 0,4 mg capsule rigide a rilascio prolungato

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula rigida contiene 0,4 mg di tamsulosina cloridrato.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida a rilascio prolungato.

Nelle capsule, che hanno l'estremità superiore di colore marrone opaco e l'estremità inferiore di colore beige opaco, sono contenuti granuli bianchi o biancastri.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Sintomi del basso tratto urinario (LUTS) associati all'iperplasia prostatica benigna (BPH).

### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia:

Una capsula al giorno, da prendere dopo colazione o dopo il primo pasto del giorno.

#### Popolazione pediatrica

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

#### Uso nella compromissione renale

In caso di compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### Uso nella compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere anche paragrafo 4.3 Controindicazioni).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale. La capsula deve essere deglutita intera, e non deve essere frantumata né masticata, altrimenti si compromette il rilascio prolungato del principio attivo.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo compreso angioedema indotto da farmaci o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di ipotensione ortostatica
- Insufficienza epatica grave.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per altri antagonisti degli  $\alpha 1$ -adrenorecettori, durante il trattamento con *tamsulosina* può verificarsi in singoli casi una riduzione della pressione sanguigna, che può portare, anche se raramente, a sincope. Ai primi segni di ipotensione ortostatica (capogiri, debolezza), il paziente deve sedersi o sdraiarsi fino alla risoluzione dei sintomi.

Prima di avviare la terapia con *tamsulosina*, il paziente deve essere esaminato per escludere la presenza di altre condizioni in grado di causare la stessa sintomatologia dell'iperplasia prostatica benigna. Deve essere eseguita un'esplorazione rettale e, se necessario, si devono eliminare i livelli dell'antigene prostatico specifico (PSA), prima di iniziare la terapia e successivamente a intervalli regolari.

*Si deve procedere* con cautela nel trattamento dei pazienti con grave compromissione renale (clearance di creatinina inferiore a 10 ml/min), poiché non si è studiata questa categoria di soggetti.

Sono stati segnalati casi rari di angioedema dopo l'uso di *tamsulosina*. Il trattamento deve essere immediatamente interrotto, il paziente deve essere monitorato fino alla scomparsa dell'edema e la *tamsulosina* non deve essere più somministrata.

È stata osservata la "sindrome dell'iride a bandiera" (IFIS, una variante della sindrome della pupilla piccola) durante interventi chirurgici alla cataratta in alcuni pazienti in trattamento o precedentemente trattati con tamsulosina. L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni agli occhi, durante ed dopo l'operazione. Non si raccomanda di iniziare la terapia con tamsulosina in pazienti per cui è stato programmato un intervento alla cataratta.

L'interruzione di tamsulosina 1-2 settimane prima di un intervento alla cataratta è solitamente considerato di aiuto, ma ancora non sono stati stabiliti il beneficio e la durata dell'interruzione della terapia prima di un intervento alla cataratta.

Durante la valutazione pre-operatoria, i chirurghi oculisti e lo staff di oftalmologi devono sapere se i pazienti per cui è stato programmato un intervento alla cataratta vengono trattati o sono stati trattati con tamsulosina per assicurare che vengano prese in considerazione le misure appropriate per gestire la IFIS durante l'intervento.

Tamsulosina cloridrato non deve essere somministrata in associazione con potenti inibitori del CYP3A4 nei pazienti con fenotipo CYP2D6 scarso metabolizzatore.

Tamsulosina cloridrato deve essere usata con cautela in associazione agli inibitori potenti e moderati 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 segnalate interazioni con la somministrazione concomitante di tamsulosina e atenololo, enalapril, *nifedipina* o teofillina.

La somministrazione concomitante con la cimetidina porta all'innalzamento dei livelli plasmatici di tamsulosina. La concomitante somministrazione della furosemide determina invece l'abbassamento dei livelli plasmatici della tamsulosina. Tuttavia non occorre aggiustare la posologia quando i livelli della tamsulosina si mantengono entro il range normale.

*In vitro*, né il diazepam, né propranololo, triclormetiazide, clormadinone, amitriptilina, diclofenac, glibenclamide, simvastatina e warfarin modificano la frazione libera da tamsulosina nel plasma umano. A sua volta, la tamsulosina non modifica le frazioni libere da diazepam, propranololo, triclormetiazide e clormadinone

Tuttavia, diclofenac e warfarin possono aumentare il tasso di eliminazione della tamsulosina.

La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato con potenti inibitori del CYP3A4 può portare ad una maggiore esposizione alla tamsulosina cloridrato. La somministrazione concomitante di ketoconazolo (un noto potente inibitore del CYP3A4) ha determinato un aumento dell'AUC e della Cmax di tamsulosina cloridrato di un fattore rispettivamente di 2,8 e 2,2.

La tamsulosina cloridrato non deve essere somministrata in associazione ai potenti inibitori del CYP3A4 nei pazienti con fenotipo CYP2D6 scarso metabolizzatore. Tamsulosina cloridrato deve essere usata con cautela in associazione agli inibitori potenti e moderati del CYP3A4.

La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato con paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, ha determinato un incremento della Cmax e della AUC di tamsulosina di un fattore rispettivamente di 1,3 e 1,6, ma questi aumenti non sono considerati clinicamente rilevanti.

La somministrazione concomitante di altri antagonisti degli adrenorecettori  $\alpha 1$  può causare effetti ipotensivi.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Tamsulosina Arrow non è indicato nelle donne.

Con tamsulosina sono stati osservati disturbi dell'eiaculazione in studi clinici a breve e lungo termine. Nella fase di post-autorizzazione sono stati segnalati eventi di disturbi dell'eiaculazione, eiaculazione ritardata e precoce.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e sull'utilizzo dei macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere al corrente che possono manifestarsi capogiri.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Non Comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	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		
<i>Patologie dell'occhio</i>					Visione offuscata, compromissione della vista
Patologie cardiache		Palpitazioni			
Patologie vascolari		Ipotensione posturale			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite			Epistassi
Patologie gastrointestinali		Stipsi, diarrea, nausea, vomito			
Patologie della cute e del tessuto		Rash cutaneo, prurito e	Angiodema	Sindrome di Stevens-	

sottocutaneo		orticaria		Johnson, Eritema multiforme Dermatite esfoliativa	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbi nell'eiaculazione, Eiaculazione ritardata, Mancanza di eiaculazione			Priapismo	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia			

Durante interventi chirurgici alla cataratta una sindrome della pupilla piccola, nota come Sindrome dell'iride a bandiera (IFIS), è stata associata alla terapia con tamsulosina durante la sorveglianza post marketing (vedere paragrafo 4.4).

#### Esperienza post marketing

Oltre agli eventi avversi elencati sopra con l'uso di tamsulosina sono stati riportati fibrillazione atriale, aritmia, tachicardia e dispnea. Poiché questi eventi riferiti spontaneamente derivano dall'esperienza post-marketing a livello mondiale, la frequenza degli eventi e il ruolo di tamsulosina nella loro insorgenza non possono essere determinate in maniera attendibile.

#### 4.9. Sovradosaggio

È stato riferito un sovradosaggio acuto con 5 mg di tamsulosina. Sono stati osservati ipotensione acuta (pressione sanguigna sistolica 70 mm Hg), vomito e diarrea, trattati con reintegrazione dei liquidi. Il paziente poteva essere dimesso il giorno stesso.

In caso di ipotensione acuta che può esordire dopo il sovradosaggio deve essere somministrato supporto cardiovascolare. È possibile ripristinare pressione arteriosa e frequenza cardiaca ai normali livelli collocando il paziente in posizione supina. Se questa misura non ha effetti benefici si potrà ricorrere ad espansori del volume del sangue e, se necessario, a vasopressori. La funzione renale deve essere monitorata e si devono applicare misure generali di supporto.

È improbabile un effetto positivo della dialisi, considerato il pronunciato legame di tamsulosina alle proteine plasmatiche. Per impedire l'assorbimento possono essere prese misure quali l'emesi. In caso di elevato sovradosaggio si può ricorrere a lavanda gastrica, carbone attivo e a un lassativo osmotico come sodio solfato.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonista dell'adrenorecettore alfa;  
Codice ATC: G04C A02

*Meccanismo d'azione*

La tamsulosina si lega selettivamente e competitivamente agli alfa<sub>1</sub>-adrenorecettori post-sinaptici, particolarmente i sottotipi alfa<sub>1A</sub> e alfa<sub>1D</sub>, con effetto rilassante sul muscolo liscio della prostata e dell'uretra.

#### *Effetti farmacodinamici*

La tamsulosina aumenta la percentuale del flusso urinario massimo e allevia l'occlusione rilassando muscolo liscio prostatico ed uretrale migliorando così i sintomi di evacuazione.

Inoltre migliora i sintomi dovuti all'accumulo nei quali gioca un ruolo importante l'instabilità della vescica.

Questi effetti sui sintomi di accumulo e di evacuazione vengono mantenuti nel corso della terapia a lungo termine, ritardando in maniera significativa il ricorso alla chirurgia o a cateterizzazione.

Gli antagonisti degli alfa<sub>1</sub>-adrenorecettori possono ridurre la pressione arteriosa grazie alla riduzione della resistenza periferica. Durante gli studi con tamsulosina non si sono osservate riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa.

#### Popolazione pediatrica.

Uno studio dose-ranging in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo è stato eseguito su bambini con vescica neurogena. Un totale di 161 bambini (di età compresa tra 2 e 16 anni) è stato randomizzato e trattato con 1 di 3 diverse dosi di tamsulosina (bassa/0,001-0,002 mg/kg/, media /0,002-0,004 mg/kg/, alta/0,004-0,008) oppure placebo. L'endpoint primario era il numero di pazienti con calo della pressione detrusoriale minima al punto di fuga (LPP) fino a <40 cm H<sub>2</sub>O, sulla base di due valutazioni eseguite nella stessa giornata. Gli endpoint secondari erano: Cambiamento effettivo e in percentuale dal basale, in termini di pressione detrusoriale minima al punto di fuga, miglioramento o stabilizzazione di idronefrosi e idrouretere, variazioni nei volumi minzionali ottenuti con cateterismo e numero di cateterismi con minzione involontaria, come registrato sui diari per il cateterismo. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra il gruppo placebo e i gruppi che hanno ricevuto le 3 dosi di tamsulosina, in termini di endpoint primario o di endpoint secondari. Non è stata osservata alcuna risposta alla dose per i livelli posologici esaminati.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### *Assorbimento*

La tamsulosina viene assorbita dall'intestino e la sua biodisponibilità è pressoché completa.

Poco dopo i pasti l'assorbimento della tamsulosina si riduce.

È possibile avere un assorbimento più uniforme assumendo la tamsulosina dopo colazione o dopo il primo pasto del giorno.

La tamsulosina evidenzia una cinetica lineare.

Dopo una singola dose di tamsulosina, assunta a stomaco pieno, i livelli plasmatici di tamsulosina raggiungono il picco a circa 6 ore e, allo stato stazionario che si raggiunge entro il quinto giorno di somministrazione di dosi multiple, la C<sub>max</sub> dei pazienti è maggiore di circa due terzi rispetto alla concentrazione raggiunta a seguito di dosi singole. Questo risultato è emerso in pazienti anziani, tuttavia è prevedibile anche nei pazienti più giovani.

Vi sono notevoli variazioni inter pazienti, relativamente ai livelli plasmatici, dopo la somministrazione di dosi singole e di dosi ripetute.

#### *Distribuzione*

Nell'uomo, la tamsulosina si lega nella misura del 99% circa alle proteine plasmatiche, con un volume piccolo di distribuzione (circa 0,2 l/kg).

#### *Biotrasformazione*

La tamsulosina ha un basso effetto di primo passaggio poiché è metabolizzata lentamente. Gran parte della sostanza attiva si concentra nel plasma in forma immodificata. La tamsulosina è metabolizzata nel fegato. Nei ratti l'induzione di enzimi microsomiali epatici causata da tamsulosina era pressoché nulla.

Nessuno dei metaboliti presenta attività maggiore rispetto al composto originario.

Non c'è necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata (Vedere paragrafo 4.3).

#### *Eliminazione*

La tamsulosina e i suoi metaboliti sono escreti principalmente nelle urine, circa il 9% della dose è presente in forma immodificata.

Nei pazienti dopo una singola dose di tamsulosina, assunta a stomaco pieno, e allo steady-state, si sono misurate emivite di eliminazione rispettivamente di circa 10 e 13 ore.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Sono stati condotti studi di tossicità con dosi singole e ripetute nei topi, nei ratti e nei cani. Sono stati inoltre eseguiti studi di tossicità riproduttiva sui ratti, studi di carcinogenicità su topi e ratti e studi di genotossicità *in vivo* e *in vitro*. Il profilo di tossicità generale, come attestato con dosi elevate di tamsulosina, è coerente con le accertate proprietà farmacologiche degli antagonisti alfa1-adrenorecettori. A dosi molto elevate, nei cani si avevano alterazioni dell'ECG. Questa reazione non è considerata clinicamente rilevante. La tamsulosina non ha evidenziato proprietà genotossiche rilevanti.

Sono state riportate incidenze superiori di mutazioni proliferative nelle ghiandole mammarie dei topi e dei ratti femmine. Questi esiti, probabilmente dovuti all'iperprolattinemia e verificatisi solo a dosi elevate, sono considerati trascurabili.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

cellulosa microcristallina (E460),  
acido metacrilico – etile acrilato copolimero 1:1 (inclusi: polisorbato 80, sodio laurilsolfato), talco, trietile citrato, calcio stearato.

#### Involucro della capsula:

ossido di ferro giallo (E172),  
ossido di ferro nero (E172),  
ossido di ferro rosso (E172),  
titanio diossido (E171),  
gelatina.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio di PVC/PVDC incolore e trasparente contenente 20, 30, 50, 90, o 100 capsule

È 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 ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Arrow Generics Limited  
Unit 2, Eastman Way  
Stevenage  
Hertfordshire  
SG1 4SZ  
Regno Unito

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“0.4 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO, 20 CAPSULE AIC N 037128016/M  
“0.4 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO, 30 CAPSULE AIC N 037128028/M  
“0.4 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO, 50 CAPSULE AIC N 037128030/M  
“0.4 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO, 90 CAPSULE AIC N 037128042/M  
“0.4 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO, 100 CAPSULE AIC N 037128055/M

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima Autorizzazione: 14/05/2007

Data del rinnovo: 19/09/2011

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2013