

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAMSULOSINA ZENTIVA ITALIA 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 0,4 mg di tamsulosina cloridrato in quantità da 0,4 mg, che equivale a 0,367 mg di tamsulosina.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato.

Capsule rigide di gelatina di dimensione n. 3, con corpo di colore arancio e testa di color oliva, che 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

##### Posologia

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

##### *Compromissione epatica/Danno renale*

Non è richiesto aggiustamento della dose in caso di danno renale.

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

##### *Popolazione pediatrica*

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

##### Modo di somministrazione

Uso orale.

La capsula deve essere deglutita intera senza romperla o masticarla, altrimenti il rilascio controllato del principio attivo potrebbe essere compromesso.

#### 4.3. Controindicazioni

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

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

Come con altri antagonisti degli  $\alpha$ 1-adrenocettori, durante il trattamento con tamsulosina cloridrato, si può avere in casi particolari una riduzione della pressione sanguigna, che, raramente, può provocare

sincope. Alla comparsa dei primi sintomi di ipotensione ortostatica (capogiri, debolezza) il paziente deve sedersi o sdraiarsi fino alla scomparsa dei sintomi.

Prima di iniziare il trattamento con tamsulosina cloridrato, il paziente deve essere sottoposto a controlli al fine di escludere la presenza di altre condizioni che possano sviluppare sintomi simili a quelli della iperplasia prostatica benigna. L'esplorazione rettale, e, quando 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 danno renale (clearance della creatinina < 10 ml/min) deve essere considerato con cautela poiché questi soggetti non sono stati studiati.

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

Durante intervento chirurgico di cataratta e glaucoma, in alcuni pazienti in corso di trattamento o precedentemente trattati con tamsulosina cloridrato è stata osservata "Intra-operative Floppy Iris Syndrome" (IFIS, una variante della sindrome della pupilla piccola). IFIS può portare ad un aumento delle complicazioni procedurali durante l'operazione e dopo l'operazione.

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

IFIS è stata riportata anche nei pazienti che hanno interrotto tamsulosina molto tempo prima dell'intervento.

Non è raccomandato iniziare la terapia con tamsulosina cloridrato in pazienti nei quali è programmato un intervento chirurgico di cataratta o glaucoma.

Durante la valutazione pre-operatoria, l'oftalmologo ed il team chirurgico devono considerare 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.

Tamsulosina cloridrato non deve essere data in associazione con forti inibitori del CYP3A4 in pazienti con fenotipo da metabolizzatori lenti del CYP2D6.

Tamsulosina cloridrato deve essere usata con cautela quando associata a forti e moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

#### Eccipiente

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti.

Non è stata osservata alcuna interazione in caso di associazione tra la tamsulosina cloridrato e l'atenololo, l'enalapril, o la teofillina.

La concentrazione plasmatica di tamsulosina viene incrementata dall'assunzione contemporanea di cimetidina e viene ridotta da quella di furosemide, ma, poiché la concentrazione di tamsulosina rimane entro il normale intervallo, non è necessario modificarne la posologia.

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

Diclofenac e warfarin, però, possono determinare un incremento della velocità di eliminazione della tamsulosina.

La concomitante somministrazione di tamsulosina cloridrato con forti inibitori del CYP3A4 può condurre a un aumento nell'esposizione a tamsulosina cloridrato. La somministrazione concomitante con ketoconazolo (un noto inibitore forte del CYP3A4) ha portato ad un aumento dell'AUC e  $C_{max}$  di tamsulosina cloridrato di un fattore 2,8 e 2,2 rispettivamente.

Tamsulosina cloridrato non deve essere data in associazione a forti inibitori del CYP3A4 in pazienti con fenotipo da metabolizzatori lenti del CYP2D6.

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

La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato con paroxetina, un forte inibitore del CYP2D6, risulta in un aumento di  $C_{max}$  e AUC di un fattore 1,3 e 1,6 rispettivamente, ma questo aumento non risulta clinicamente rilevante.

La concomitante somministrazione di altri antagonisti degli  $\alpha_1$ -adrenocettori può condurre a effetti ipotensivi.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Tamsulosina non è indicata per l'uso nelle donne.

Sono stati osservati disturbi dell'eiaculazione in studi clinici a breve e lungo termine con tamsulosina. Sono stati riportati nella fase post autorizzazione casi di disturbi dell'eiaculazione, eiaculazione retrograda ed insufficiente eiaculazione.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati della possibile comparsa di capogiri.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse di tamsulosina elencate sotto è determinata secondo la seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione MedDRA per sistemi e organi	Frequenza	Reazione Avversa
Patologie del sistema nervoso	Comune	capogiri (1,3%)
	Non comune	cefalea
	Raro	sincope
Patologie dell'occhio	Non nota	visione offuscata*, compromissione della visione*
Patologie cardiache	Non comune	palpitazioni
Patologie vascolari	Non comune	ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	rinite
	Non nota	Epistassi*
Patologie gastrointestinali	Non comune	stipsi, diarrea, nausea, vomito
	Non nota	secchezza della bocca*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	eruzione cutanea, prurito, orticaria
	Raro	angioedema
	Molto raro	sindrome di Stevens-Johnson
	Non nota	eritema multiforme*, dermatite

		esfoliativa*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	disturbi dell'eiaculazione, eiaculazione retrograda, eiaculazione insufficiente
	Molto raro	priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	astenia

\* Osservati nel post-marketing.

Durante un 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 "Intra-operative Floppy Iris Syndrome" (IFIS) associata alla terapia con tamsulosina (vedere anche paragrafo 4.4).

Esperienza post-marketing: in aggiunta agli effetti indesiderati elencati sopra, sono stati segnalati, in associazione con l'uso di tamsulosina cloridrato, fibrillazione atriale, aritmia, tachicardia, e dispnea. Poiché questi eventi segnalati spontaneamente derivano dall'esperienza post-marketing mondiale, la frequenza degli eventi e il ruolo di tamsulosina nel causarli non possono essere determinati in modo affidabile.

#### 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/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **4.9. Sovradosaggio**

#### Sintomi

Un sovradosaggio da tamsulosina cloridrato può potenzialmente risultare in effetti ipotensivi gravi. Effetti ipotensivi gravi sono stati osservati a livelli differenti di sovradosaggio.

#### Trattamento

In caso di ipotensione acuta a seguito di sovradosaggio deve essere dato un supporto a livello cardiovascolare.

La pressione sanguigna può essere ripristinata e la frequenza cardiaca può essere riportata alla normalità facendo sdraiare il paziente. Se questo non fosse sufficiente, possono essere somministrati espansori di volume e, ove necessario, farmaci ad azione vasocostrittrice. La funzione renale deve essere monitorata e si devono applicare misure di supporto generali.

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

Possono essere prese misure al fine di impedire l'assorbimento come, ad esempio, l'emesi.

In caso di ingestione di dosi elevate, può essere effettuata una lavanda gastrica e possono essere somministrati carbone attivo e un lassativo osmotico, come il solfato di sodio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: urologici; medicinali utilizzati nell'ipertrofia prostatica benigna.

Codice ATC: G04CA02.

Preparazioni per l'esclusivo trattamento della malattia prostatica.

#### Meccanismo d'azione

La tamsulosina si lega in modo selettivo e competitivo con gli  $\alpha_1$  adrenorecettori postsinaptici, prevalentemente i sottotipi  $\alpha_{1A}$  e  $\alpha_{1D}$ . Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia della prostata e dell'uretra, portando ad una riduzione del tono e ad un miglioramento del flusso urinario.

#### Effetti farmacodinamici

La tamsulosina aumenta il flusso urinario massimo. Riduce l'ostruzione rilassando la muscolatura liscia della prostata e dell'uretra, alleviando perciò i sintomi da svuotamento.

Tamsulosina allevia anche i sintomi di riempimento nello sviluppo dei quali è coinvolta in misura significativa anche l'instabilità della vescica. Gli effetti sui sintomi di riempimento e svuotamento della vescica persistono nel trattamento a lungo termine. La necessità di intervento chirurgico o cateterizzazione è significativamente ritardata per questi effetti.

Gli  $\alpha_1$ -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.

#### Popolazione pediatrica

È 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 con 1 di 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]), oppure con il placebo. L'endpoint primario è stato il numero di pazienti la cui pressione detrusoriale al punto di fuga (LPP) è stata <40 cm H<sub>2</sub>O, sulla base di due valutazioni condotte nello 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 tamsulosina, 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

La tamsulosina viene assorbita rapidamente dall'intestino e la sua biodisponibilità è pressoché totale. L'assorbimento risulta rallentato in caso di assunzione poco dopo i pasti. L'uniformità dell'assorbimento viene assicurata assumendo sempre la tamsulosina dopo il consueto pasto giornaliero. La tamsulosina mostra una cinetica lineare.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto circa 6 ore dopo una singola assunzione di tamsulosina, dopo un pasto completo. Lo "steady state" viene raggiunto al quinto giorno di dosaggio multiplo, quando la  $C_{max}$  nei pazienti è superiore di circa 2/3 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

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

### Biotrasformazione

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

Negli studi condotti su ratti, non è stata osservata praticamente alcuna induzione del sistema microsomiale degli enzimi epatici causata da tamsulosina.

I risultati *in vitro* suggeriscono che il CYP3A4 e anche il CYP2D6 sono coinvolti nel metabolismo, con possibili minori contributi alla metabolizzazione di tamsulosina 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 tamsulosina cloridrato (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nell'insufficienza epatica lieve. I metaboliti non presentano la medesima efficacia e tossicità del farmaco attivo.

#### Eliminazione

La tamsulosina e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente attraverso le urine; 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".

In caso di affezioni renali, non è motivata una riduzione della dose di tamsulosina.

### **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 carcinogenesi 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 alfa-adrenergici.

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 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 a 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 – etilacrilato copolimero (1:1) dispersione 30% (contiene sodio laurilsolfato, polisorbato 80)

Dibutil sebacato

Silice colloidale anidra

Polisorbato 80

Calcio stearato

#### Corpo della capsula

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

#### Testa della capsula

Gelatina  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido nero (E172)  
Indigotina -FD&C Blu2 (E132)

## **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3. Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare al di sotto dei 25°C.

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

Blister trasparente in PVC/PVDC-Al, astuccio.

Confezioni da: 10, 20, 30, 50, 90, 100 capsule.

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**

Zentiva Italia S.r.l.

Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

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

045141013 - " 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato " 10 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al

045141025 - " 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato " 20 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al

045141037 - " 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato " 30 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al

045141049 - " 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato " 50 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al

045141052 - " 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato " 90 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al

045141064 - " 0,4 mg capsule rigide a rilascio modificato " 100 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al

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

Data di prima autorizzazione: 03.10.2017

Data dell'ultimo rinnovo:

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