

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Contiflo MR 0,4 mg capsule cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă cu eliberare prelungită conține clorhidrat de tamsulosin 0,4 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Sunset Yellow (E 110), Ponceau 4R (E 124), carmoisină (E 122).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare prelungită.

Capsule gelatinoase tari, cu capac brun și corp portocaliu, inscripționate cu „R” pe capac și „TSN400” pe corp cu cerneală neagră, conținând microgranule de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomelor funcționale ale hiperplaziei benigne de prostată (HBP).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

1 capsulă Contiflo MR pe zi, administrată cu sau fără alimente.

##### Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea tamsulosinului la copii cu vârsta mai mică de 18 ani.

Datele disponibile până în prezent sunt descrise în secțiunea 5.1.

##### Mod de administrare

##### Administrare orală.

Capsula trebuie înghițită întreagă și nu trebuie să fie zdrobită sau mestecată, deoarece aceasta interferează cu eliberarea prelungită a ingredientului activ.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidrat de tamsulosin sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.  
Antecedente de hipotensiune ortostatică.  
Insuficiența hepatică severă.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca și în cazul altor antagoniști  $\alpha$ 1-adrenergici, în timpul tratamentului cu tamsulosin pot să apară cazuri individuale de hipotensiune arterială și rareori sincope. În cazul apariției primelor semne de hipotensiune arterială ortostatică (amețeli, slăbiciune), pacientul se va așeza sau se va culca până la dispariția simptomelor.

Înainte de începerea tratamentului cu tamsulosin este necesară examinarea atentă a pacienților pentru excluderea altor boli care pot determina simptome asemănătoare hiperplaziei benigne de prostată. Înainte de începerea tratamentului și, ulterior periodic în cursul tratamentului, trebuie efectuat tușeul rectal și, la nevoie, determinarea Antigenului Specific Prostatic (ASP).

Deoarece nu s-a studiat utilizarea medicamentului la bolnavii cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 10 ml/min), acesta se va administra cu prudență la această grupă de pacienți.

„Sindromul de iris flotent intraoperator” (SIFI, o variantă a sindromului de pupilă mică) a fost observat în cursul intervenției chirurgicale de cataractă și glaucom la unii pacienți care au fost tratați anterior cu clorhidrat de tamsulosin. SIFI poate duce la creșterea complicațiilor oculare în timpul și după intervenție.

Se consideră utilă întreruperea tratamentului cu clorhidrat de tamsulosin cu 1-2 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală de cataractă sau glaucom, dar beneficiul și durata de oprire a tratamentului înainte de o intervenție chirurgicală nu au fost încă bine stabilite. SIFI a fost de asemenea raportat la pacienți care au întrerupt tratamentul cu tamsulosin pe o perioadă mai lungă de timp înainte de intervenția chirurgicală.

Inițierea tratamentului cu clorhidrat de tamsulosin la pacienții la care este programată o intervenție chirurgicală de cataractă sau glaucom nu este recomandată. În timpul evaluării preoperatorii, echipele de chirurghi și de oftalmologi trebuie să analizeze dacă pacienții programați pentru o intervenție chirurgicală de cataractă sau glaucom sunt sau au fost tratați cu tamsulosin pentru a se asigura că se iau toate măsurile corespunzătoare pentru controlul SIFI în timpul intervenției chirurgicale.

Clorhidratul de tamsulosin nu trebuie administrat în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol) la pacienți cu fenotipul de metabolizator lent CYP2D6. Clorhidratul de tamsulosin trebuie utilizat cu prudență în asociere cu inhibitori puternici (de exemplu ketoconazol) și moderați (de exemplu eritromicina) ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Contiflo MR conține agenți azo-coloranți: SunsetYellow (E 110), Ponceau 4R (E 124), carmoisină (E 122). Poate provoca reacții alergice.

### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au observat interacțiuni medicamentoase la administrarea de clorhidrat de tamsulosin concomitent cu atenolol, enalapril sau teofilină.

Administrarea concomitentă cu cimetidina determină o creștere a nivelului plasmatic a tamsulosinului, în timp ce administrarea concomitentă cu furosemid îl scade. Cu toate acestea, dacă aceste nivele rămân în limite normale, doza nu trebuie modificată.

*In vitro* diazepamul, propranololul, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenacul, glibenclamida, simvastatina și warfarina nu modifică fracțiunea plasmatică liberă a tamsulosinului în

plasma umană. Frațiunea liberă a diazepamului, propranololului, triclormetiazidei și clormadinonei nu este modificată de tamsulosin.

Diclofenac și warfarina pot crește viteza de eliminare a tamsulosinului.

Administrarea concomitentă de clorhidrat de tamsulosin cu inhibitori puternici ai CYP3A4 poate duce la creșterea expunerii la clorhidrat de tamsulosin. Administrarea concomitentă cu ketoconazol (un cunoscut inhibitor puternic al CYP3A4) a determinat o creștere a ASC și Cmax a clorhidratului de tamsulosin cu un factor de 2,8 și respectiv 2,2.

Clorhidratul de tamsulosin nu trebuie administrat în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol) la pacienți cu fenotipul de metabolizator lent CYP2D6.

Clorhidratul de tamsulosin trebuie utilizat cu prudență în asociere cu inhibitori puternici (de exemplu ketoconazol) și moderați (de exemplu eritromicina) ai CYP3A4.

Administrarea concomitentă de clorhidrat de tamsulosin cu paroxetină, un inhibitor puternic al CYP2D6, a dus la o creștere a Cmax și ASC de tamsulosin cu un factor de 1,3 și respectiv 1,6, dar aceste creșteri nu sunt considerate relevante clinic.

Există un risc teoretic de creștere a efectului hipotensiv atunci când se administrează concomitent cu medicamente care reduc tensiunea arterială, inclusiv medicamente anestezice și alți antagoniști  $\alpha$  1-adrenergici.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Contiflo MR nu este indicat pentru utilizare la femei.

Au fost observate tulburări de ejaculare în studii clinice cu tamsulosin pe termen scurt și lung. Evenimente de tulburări de ejaculare, ejaculare retrogradă și eșec în ejaculare au fost raportate în faza de după autorizare.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu există date disponibile privind afectarea în mod negativ de către Contiflo MR a capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea apariției somnolenței, a vederii încețoșate, a amețelilor și sincopei.

#### 4.8 Reacții adverse

Clasificare pe aparate, organe și sisteme	Frecvente >1/100, <1/10	Mai puțin frecvente >1/1000, 1/100	Rare >1/10000, <1/1000	Foarte rare <1/10000	Cu frecvență necunoscută frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli (1,3%)	cefalee	sincopă		
Tulburări oculare					vedere încetșoșată*, tulburări de vedere*
Tulburări cardiace		palpitații			
Tulburări vasculare		hipotensiune ortostatică			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		rinite			epistaxis*
Tulburări gastro-intestinale		constipație, diaree, grețuri, vărsături			xerostomie*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupții cutanate, prurit, urticarie	angioedem	sindrom Stevens-Johnson	eritem polimorf*, dermatită exfoliativă*
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	tulburări de ejaculare inclusiv ejaculare retrogradă, eșecul ejaculării			priapism	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		astenie			

\*Aceste reacții adverse au fost observate după punerea pe piață.

Ca și în cazul altor alfa blocați pot apare somnolență, vedere încetșoșată sau edem.

În timpul operației de cataractă și glaucom s-a observat sindromul de pupilă mică cunoscut ca „sindromul de iris flotant intraoperator” (SIFI), asociat cu terapia de tamsulosin în timpul supravegherii după punerea pe piață (vezi și pct. 4.4).

Experiența după punerea pe piață: În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, au fost raportate în asociere cu utilizarea tamsulosin fibrilație atrială, aritmie, tahicardie și dispnee. Deoarece aceste

evenimente raportate spontan sunt din experienta de după punere pe piață la nivel mondial, frecvența evenimentelor și rolul tamsulosinului în cauzalitatea lor nu poate fi determinată în mod credibil.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

### **Simptome**

Supradozajul cu clorhidrat de tamsulosin poate duce la efecte severe hipotensive, amețeli și stare de rău. Efecte severe hipotensive s-au observat la diferite niveluri de supradozaj.

### **Tratament**

În caz de hipotensiune acută după supradozaj sunt necesare măsuri de susținere a funcțiilor sistemului cardiovascular. Tensiunea arterială poate fi restabilită și frecvența cardiacă poate reveni la normal prin așezarea pacientului în clinostatism. Dacă tensiunea arterială și ritmul cardiac nu se modifică după ce pacientul se află în poziție orizontală, se pot administra soluții pentru creșterea volumului sanguin, eventual chiar agenți vasopresori. Funcția renală trebuie monitorizată și trebuie aplicate măsuri suportive generale.

Deoarece tamsulosinul se leagă într-un procent ridicat de proteinele plasmatice, dializa este ineficientă.

Măsuri, cum ar fi vărsături, pot fi luate pentru a împiedica absorbția.

Când sunt implicate cantități mari, poate fi aplicat și lavajul gastric și cărbune activat și poate fi administrat și un laxativ osmotic, cum ar fi sulfat de sodiu.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul hipertrofiei benigne de prostată, antagoniști ai receptorilor alfa- adrenergici, codul ATC: G04CA02.

#### **Mod de acțiune**

Tamsulosinul se leagă selectiv și competitiv de receptorii alfa<sub>1</sub> post-sinaptici, în special de subtipurile alfa<sub>1A</sub> care produce o relaxare a mușchilor netezi ai prostatei și tensiunea este redusă.

#### **Proprietăți farmacodinamice**

Tamsulosinul mărește debitul maxim de urină prin relaxarea mușchilor netezi ai prostatei și uretrei, și obstrucția este diminuată.

Se ameliorează de asemenea complexul de simptome iritative și obstructive în care instabilitatea vezicii urinare și tensiunea musculaturii netede ale tractului urinar inferior joacă un rol important.

Antagoniștii  $\alpha$  1-adrenergici pot reduce tensiunea arterială prin scăderea rezistenței vasculare periferice. Nu a fost observată nici o reducere a tensiunii arteriale cu semnificație clinică în timpul studiilor cu tamsulosin.

#### **Copii și adolescenți**

Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu doze variabile a fost efectuat la copii cu neuropatia vezicii urinare. Un total de 161 copii (cu vârsta de la 2 la 16 ani) au fost randomizați și tratați cu doze de tamsulosin variind de la nivelul 1 la 3 (scăzut [0,001 – 0,002 mg / kg], mediu [0,002 – 0,004 mg / kg] și mare [0,004 – 0,008 mg / kg]) sau placebo.

Obiectivul primar a fost numărul de pacienți la care a scăzut presiunea punctului detrusor de curgere (PPD) la <40 cm H<sub>2</sub>O, bazată pe două evaluări în aceeași zi. Obiectivele secundare au fost: schimbarea actuală și procentuală de la valoarea inițială a presiunii punctului detrusor de curgere, îmbunătățirea sau stabilizarea hidronefrozei și hidroureterului și schimbările volumului de urină obținute prin cateterizare și numărul de scutece ude în momentul cateterizării înregistrate în jurnalele de cateterism. Nu s-a găsit nicio diferență semnificativă statistic între grupul placebo și oricare din cele 3 grupuri de doză de tamsulosin pentru obiectivul primar sau orice alte obiective secundare.

Nu a fost observată nicio doză de răspuns pentru orice nivel de doză.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Tamsulosin clorhidrat administrat sub formă de comprimate cu eliberare prelungită este absorbit din intestin. În condiții de repaus alimentar aproximativ 57% din doza administrată se estimează că este absorbită. O parte consistentă de tamsulosin cu eliberare prelungită se menține peste intervalul pH-ului întâlnit în tractul gastro-intestinal, cu fluctuații mici peste 24 de ore. Gradul de absorbție este majorat cu 64% și 149% (ASC și respectiv C<sub>max</sub>) de o masă bogată în grăsimi, comparativ cu a jeun.

Cinetica tamsulosinului este lineară.

După administrarea post-prandială a unei doze unice de tamsulosin, concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ 6 ore. La starea de echilibru, care este atinsă în ziua a 4-a de dozări multiple, vârful concentrației plasmatică de tamsulosin este atins între 4 și 6 ore în cazul administrării pe nemâncate sau după mese. Vârful concentrației plasmatică crește de la aproximativ 6 ng/ml după prima doză la 11 ng/ml la starea de echilibru.

Ca rezultat al caracteristicii de eliberare prelungită a tamsulosinului, nivelele concentrației plasmatică de tamsulosin înainte de doza următoare însumează până la 40% din vârful concentrației plasmatică în cazul administrării pe nemâncate sau după mese.

Atât în cazul dozării unice, cât și în cazul dozării multiple există o variație considerabilă a nivelelor plasmatică de la un pacient la altul.

### Distribuție

La bărbați tamsulosinul se leagă aproximativ 99% de proteinele plasmatică și volumul de distribuție este mic (aprox. 0,2 l/kg).

### Metabolizare

Tamsulosinul suferă fenomenul de prim pasaj hepatic în proporție mică, fiind metabolizat lent. Cea mai mare parte a tamsulosinului rămâne neschimbată în plasmă. Tamsulosinul se metabolizează la nivel hepatic.

La șobolani, s-a considerat ca tamsulosin nu a cauzat aproape nicio inducere a enzimelor hepatice microzomale.

Rezultatele *in vitro* sugerează că CYP3A4 și, de asemenea, CYP2D6 sunt implicate în metabolizare, cu eventuale contribuții minore la metabolismul clorhidratului de tamsulosin a altor izoenzime CYP. Inhibarea enzimelor de metabolizare a medicamentelor CYP3A4 și CYP2D6 poate duce la creșterea expunerii la clorhidrat de tamsulosin (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică.

Nici unul dintre metaboliți nu sunt mai activi față de compusul inițial.

## **Eliminare**

Tamsulosinul și metaboliții săi se elimină mai ales pe cale renală. Aproximativ 4-6% din doza administrată se elimină nemodificată.

După o doză unică de tamsulosin și la starea de echilibru, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore și respectiv de 15 ore.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

S-au efectuat studii de toxicitate la șoareci, șobolani și câini, cu doze unice și repetate. De asemenea s-au studiat efectele tamsulosinului asupra funcției de reproducere la șobolani, carcinogenitatea la șoareci și șobolani, iar genotoxicitatea în condiții *in vivo* și *in vitro*.

Profilul toxic general observat la doze mari de tamsulosin, este identic cu efectul farmacologic cunoscut al altor blocante de receptori alfa adrenergici.

La câini, la doze foarte mari s-au observat modificări ale ECG. Acest răspuns este considerat nesemnificativ din punct de vedere clinic. Tamsulosinul nu prezintă genotoxicitate relevantă.

S-a observat creșterea incidenței modificărilor proliferative ale glandelor mamare la șoareci și șobolani femele. Aceste modificări pot fi consecința hiperprolactinemiei și apar numai la doze mari fiind nesemnificative clinic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Conținutul capsulei

*Microgranule neacoperite*: celuloză microcristalină (PH 101), stearat de magneziu, copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1), dispersie 30%.

*Film de acoperire*: copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1), hidroxid de sodiu, triacetină, talc, dioxid de titan (E 171).

*Extragranular*: talc

Învelișul capsulei: SunsetYellow (E 110), Ponceau 4R (E 124), Brilliant blue (E 133), Quinoline Yellow (E 104), dioxid de titan (E 171), oxid galben de fer (E 172); carmoisină (E 122), gelatină; *cerneală pentru inscripționarea capsulelor* (shellac, oxid negru de fer).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 capsule cu eliberare prelungită.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Nu sunt necesare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

TERAPIA S.A.  
Str. Fabricii, Nr. 124, Cluj Napoca, Jud. Cluj, România

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9497/2016/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Mai 2006  
Reînnoire – Noiembrie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie, 2021