

1 RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BOTAM 0,4 mg capsule a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula a rilascio modificato contiene 0,4 mg di tamsulosina cloridrato come principio attivo

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula a rilascio modificato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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 colazione o dopo il primo pasto della giornata. La capsula deve essere deglutita intera.

Le capsule non devono essere frantumate o masticate perché questo può interferire con il rilascio controllato del principio attivo. In caso di compromissione della funzionalità renale non è richiesto aggiustamento posologico. In caso di insufficienza epatica da lieve a moderata, non è richiesto aggiustamento posologico (vedere anche paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per uso specifico di BOTAM nei bambini.

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

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità a tamsulosina cloridrato, incluso angioedema indotto da farmaci o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Precedenti episodi di ipotensione ortostatica.

Grave insufficienza epatica.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come con altri antagonisti degli adrenorecettori α_1 , durante il trattamento con BOTAM 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 BOTAM, 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.

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

Non è raccomandato cominciare la terapia con tamsulosina cloridrato in pazienti per i quali è stato programmato un intervento chirurgico di cataratta. Durante la valutazione pre-operatoria, l'oftalmologo ed il team chirurgico devono prendere in considerazione se il paziente in attesa dell'intervento chirurgico è in trattamento o è stato trattato con la tamsulosina in modo da assicurare che le appropriate misure possano essere adottate per gestire l'IFIS durante l'intervento.

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

Tamsulosina cloridrato deve essere usato con cautela in associazione a forti e moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

È possibile che residui della capsula vengano rinvenuti nelle feci.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Non si sono notate interazioni quando tamsulosina cloridrato è stato assunto in concomitanza ad atenololo, enalapril, nifedipina 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, 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 warfarin possono determinare l'aumento della velocità di eliminazione di tamsulosina.

La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato e forti inibitori di CYP3A4 può portare a una aumentata esposizione a tamsulosina cloridrato. La somministrazione concomitante con ketoconazolo (un noto forte inibitore di CYP3A4) ha portato a 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 somministrato in associazione a forti inibitori del CYP3A4 in pazienti con un fenotipo CYP2D6 caratterizzato da lenta metabolizzazione.

Tamsulosina cloridrato deve essere usato con cautela in associazione a forti e moderati inibitori del CYP3A4. La somministrazione concomitante di tamsulosina cloridrato e paroxetina, un forte inibitore di CYP2D6, ha portato a 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.

Negli studi in vitro con le frazioni epatiche microsomiali (rappresentative del sistema enzimatico di metabolizzazione del farmaco legato al citocromo P450) con amitriptilina, salbutamolo, glibenclamide e finasteride non si sono evidenziate interazioni a livello del metabolismo epatico. Tuttavia diclofenac e warfarin possono aumentare la quota di eliminazione di tamsulosina.

L'uso concomitante di altri antagonisti degli adrenorecettori α_1 può determinare effetti ipotensivi.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di BOTAM 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 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 (>1/100, <1/10)	Non comune (>1/1000, <1/100)	Raro (>1/10000, <1/1000)	Molto raro (<1/10000)	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 Steven-Johnson	Eritema multiforme, dermatite esfoliativa
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbi dell'eiaculazione			priapismo	Disturbo dell'eiaculazione, eiaculazione retrograda, mancata eiaculazione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		astenia			

Durante l'intervento chirurgico per cataratta, nel corso del periodo di sorveglianza post-marketing, è stata osservata una variante della sindrome della pupilla piccola nota come la "Sindrome Intraoperatoria dell'Iride a Bandiera" (IFIS) associata alla terapia con tamsulosina (Vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Esperienza 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 cloridrato può provocare potenzialmente effetti ipotensivi gravi. Gravi effetti ipotensivi sono stati osservati a differenti livelli di sovradosaggio.

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, se necessario, farmaci ad azione vasocostrittiva. 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 e un lassativo osmotico, come il sodio solfato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonista degli adrenorecettori alfa1.

Codice ATC: G04CA02 - Farmaci per l'esclusivo trattamento dei disturbi della prostata - Tamsulosina

Meccanismo d'azione: tamsulosina si lega selettivamente e in maniera competitiva agli adrenorecettori alfa1 postsinaptici, in particolare ai sottotipi alfa1A e alfa1D, che determinano il rilassamento della muscolatura liscia della prostata e dell'uretra.

Effetti farmacodinamici: tamsulosina 0,4 mg aumenta il flusso urinario massimo. Allevia l'ostruzione rilassando la muscolatura liscia della prostata e dell'uretra, migliorando perciò i sintomi di svuotamento.

Inoltre migliora i sintomi di riempimento, nei quali l'instabilità della vescica gioca un ruolo importante.

Questi effetti sui sintomi di riempimento e di svuotamento sono mantenuti durante la terapia a lungo termine. Il bisogno di ricorrere all'intervento chirurgico o alla cateterizzazione è significativamente ritardato.

Gli antagonisti degli adrenorecettori alfa1 possono ridurre la pressione arteriosa riducendo le resistenze periferiche. Durante gli studi clinici con tamsulosina non è stata osservata alcuna riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa.

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 ad 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 (detrusor leak point pressure, LPP) è diminuita fino a <40 cm H₂O, sulla base di due valutazioni condotte lo 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

Tamsulosina cloridrato è assorbito dall'intestino ed è biodisponibile quasi completamente.

L'assorbimento si riduce con l'assunzione in prossimità dei pasti.

Un assorbimento uniforme può essere ottenuto se il paziente assume tamsulosina sempre dopo lo stesso pasto. Tamsulosina mostra una cinetica lineare.

Dopo una singola dose di tamsulosina a stomaco pieno i livelli plasmatici di tamsulosina raggiungono il picco in circa 6 ore e, in condizioni di steady state, che sono raggiunte dopo 5 giorni di trattamento, la C_{max} è circa 2/3 più elevata di quella raggiunta dopo singola dose.

Ciò è stato notato in pazienti anziani ed è ragionevole attendersi la stessa cosa in pazienti più giovani. Esiste una considerevole variazione individuale nei livelli plasmatici sia dopo dose singola che ripetuta.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Tamsulosina ha uno scarso effetto di primo passaggio essendo metabolizzato lentamente.

Tamsulosina è presente nel plasma soprattutto sotto forma di farmaco immodificato.

Viene metabolizzato nel fegato.

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

L'insufficienza epatica di grado lieve-moderato non richiede nessuna modifica del dosaggio (vedere anche la Sezione 4.3).

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).

Nessuno dei metaboliti è più attivo del prodotto originale.

Eliminazione

Tamsulosina e i suoi metaboliti vengono eliminati soprattutto nelle urine e circa il 9% di farmaco assunto è eliminato nella forma immodificata.

Dopo una singola dose di tamsulosina 0,4 mg a stomaco pieno e in condizioni di steady state, l'emivita di eliminazione è stata misurata in 10 e 13 ore rispettivamente.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità in dose singola e ripetuta sono stati effettuati su topi, ratti e cani. Sono stati considerati inoltre studi di riproduzione nei ratti, studi di carcinogenesi nei topi e nei ratti, studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo*.

Il profilo tossicologico generale così come accertato con le dosi più alte di tamsulosina è coerente con la nota attività farmacologica dei farmaci bloccanti di tipo alfa-adrenergico.

Nei cani, a dosi molto alte, l'elettrocardiogramma viene modificato. Questa risposta viene considerata non rilevante dal punto di vista clinico.

Tamsulosina non ha mostrato rilevanti proprietà genotossiche.

È stata riportata un'aumentata incidenza delle modifiche proliferative nelle mammelle dei ratti e dei topi femmina. Questi risultati, che sono probabilmente mediati dalla iperprolattinemia e che si verificano solo ad alte dosi, sono considerati irrilevanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, Acido metacrilico – etile acrilato copolimero (1:1), Polisorbato 80, Sodio laurilsolfato, Triacetina, Talco, Stearato di calcio.

Capsule: gelatina, titanio diossido (E 171), indigotina (E 132), ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E 172), ossido di ferro nero (E 172).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

36 mesi

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister termosaldato di PVC/Al in astuccio di cartone litografato, 20 capsule.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. Group S.r.l. Via Tiburtina 1143 – 00156 Roma

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BOTAM "0,4 MG CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO" 20 CAPSULE AIC: 036965010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Luglio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco