

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

UPROX 0,4 mg, kapsułki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,4 mg tamsulozyny chlorowodorku (*Tamsulosini hydrochloridum*)

Wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda.

Pomarańczowo- oliwkowe kapsułki z wydrukowanym na czarno oznaczeniem TSL 0.4 i z czarnym paskiem na obu końcach. Kapsułki zawierają białe lub białawe peletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawy z dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms - LUTS*) związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia - BPH*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosować doustnie.

Jedną kapsułkę na dobę, po śniadaniu lub pierwszym posiłku dnia.

Kapsułkę należy połknąć w całości i nie należy jej kruszyć ani żuć, ponieważ zakłóca to powolne uwalnianie substancji czynnej.

W niewydolności nerek nie jest wymagana modyfikacja dawki. W łagodnej do średnio zaawansowanej niewydolności wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz także punkt 4.3)

Brak wskazań do stosowania produktu leczniczego UPROX u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na tamsulozynę, w tym polekowy obrzęk naczynioruchowy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi w wywiadzie.

Ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora adrenergicznego alfa₁, leczenie produktem leczniczym UPROX może spowodować spadek ciśnienia tętniczego, co w pojedynczych przypadkach może być przyczyną omdleń. Po wystąpieniu pierwszych objawów ortostatycznego spadku ciśnienia (zawroty głowy, uczucie osłabienia) pacjent powinien usiąść lub położyć się do czasu ustąpienia objawów.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym UPROX pacjenta należy zbadać w celu wykluczenia innych chorób mogących powodować objawy zbliżone do występujących w łagodnym rozroście gruczołu krokowego. Wskazane jest uprzednie przeprowadzenie badania *per rectum* oraz, w razie konieczności, oznaczenie swoistego antygenu sterczowego (ang. *prostate specific antigen - PSA*). Badania te powinny być okresowo powtarzane.

Należy ostrożnie podchodzić do leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min), gdyż nie prowadzono badań w tej grupie pacjentów.

Podczas operacji usuwania zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących lub leczonych w przeszłości tamsulozyną zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *intraoperative floppy iris syndrom, IFIS* - rodzaj zespołu małej źrenicy). Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki zwiększa ryzyko powikłań podczas wykonywania operacji.

Według niepublikowanych doniesień jest pomocne odstawienie tamsulozyny na 1-2 tygodni przed zabiegiem usunięcia zaćmy, ale korzyści wynikające z takiego postępowania nie zostały ustalone. Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki opisywano także u pacjentów, którzy odstawili tamsulozynę na dłuższy czas przed operacją zaćmy.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tamsulozyną u pacjentów, u których planowana jest operacja usunięcia zaćmy. Podczas kwalifikacji do zabiegu operacyjnego chirurdzy operujący zaćmę i okuliści powinni zebrać wywiad, czy pacjenci z zaplanowanymi zabiegami usunięcia zaćmy są lub byli leczeni tamsulozyną, w celu zabezpieczenia odpowiednich środków w razie wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki podczas operacji.

Zaleca się ostrożne stosowanie tamsulozyny z silnym (np. ketokonazol) lub średnio aktywnym (np. erytromycyna) inhibitorem CYP3A4. W przypadku silnego inhibitora CYP3A4, oczekuje się przedłużonego wzrostu osoczowego stężenia tamsulozyny, który może jeszcze dalej wzrastać w przypadku gdy pacjent należy do grupy wolno metabolizujących w zakresie CYP2D6 (patrz punkt 4.5). W przypadku nieoczekiwanego narastania działań niepożądanych u pacjenta należy ocenić

aktywność metaboliczną CYP2D6.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji zostały przeprowadzone jedynie u dorosłych.

Nie obserwowano interakcji chlorowodorku tamsulozyny podczas jednoczesnego podawania z atenololem, enalaprylem lub teofiliną. Jednoczesne podawanie z cymetydyną powoduje zwiększenie stężenia tamsulozyny w osoczu, natomiast podawanie z furosemidem - zmniejszenie. Ponieważ stężenia mieszczą się w granicach terapeutycznych, modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

In vitro, ani diazepam, ani propranolol, trichlorometiazyd, chlormadynon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid, symwastatyna ani warfaryna nie zmieniają stężenia wolnej frakcji tamsulozyny w ludzkim osoczu. Podobnie, tamsulozyna nie zmienia stężeń w osoczu wolnych frakcji diazepamu, propranololu, trichlorometiazydu czy chlormadynonu.

Jednakże diklofenak i warfaryna mogą przyspieszać eliminację tamsulozyny.

Jednoczesne podawanie tamsulozyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tamsulozynę. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) skutkowało wzrostem AUC i C_{max} tamsulozyny, odpowiednio 2,8 i 2,2 razy. Niełatwo zidentyfikować wolno metabolizujących w zakresie CYP2D6 i dlatego u tych pacjentów istnieje zagrożenie znaczącym wzrostem ekspozycji na tamsulozynę kiedy tamsulozyna jest podawana jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4. Stąd u pacjentów z fenotypem CYP2D6 odpowiadającym za wolny metabolizm tamsulozyna nie powinna być podawana jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4. Tamsulozynę należy podawać ostrożnie ze średnio mocnymi inhibitorami CYP 3A4. Jednoczesne podanie tamsulozyny z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, skutkowało wzrostem C_{max} i AUC tamsulozyny, odpowiednio 1,3 i 1,6 razy. Jednakże wzrosty te nie miały znaczenia klinicznego.

Jednoczesne podawanie z innymi antagonistami receptora alfa1- adrenergicznego może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

4.6 Cięża i laktacja

Nie dotyczy ponieważ produkt leczniczy UPROX jest przeznaczony do stosowania u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Należy jednak uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

	Często ($>1/100$, $<1/10$)	Niezbyt często ($>1/1\ 000$, $<1/100$)	Rzadko ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$)
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy (1,3%)	ból głowy	omdlenia	
Zaburzenia serca		kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie ortostatyczne		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie błony śluzowej nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit		zaparcia, biegunka, nudności, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd, pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy	zespół Stevens- Johnsona
Zaburzenia układu rozdroczego	zaburzenia wytrysku			priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia		

Obserwowany podczas chirurgii zaćmy rodzaj zespołu małej źrenicy zwany śródoperacyjnym zespołem

wiotkiej tęczówki został zgłoszony w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku z leczeniem tamsulozyną (patrz również punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek: obok działań niepożądanych wymienionych powyżej, w połączeniu ze stosowaniem tamsulozyny opisywano migotanie przedsionków, arytmie, przyspieszenie akcji serca i duszność. Wymienione działania niepożądane raportowane spontanicznie pochodzą z badań porejestracyjnych z całego świata i dlatego częstości tych zdarzeń i ich związku przyczynowego z tamsoluzyną nie można ustalić z całą pewnością.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie tamsulozyny może potencjalnie wywołać ciężkie niedociśnienie tętnicze krwi. Obserwowano ciężkie niedociśnienie po przedawkowaniu różnego stopnia. Największą dawką tamsulozyny, podaną przypadkowo, było 12 mg, co spowodowało ból głowy i nie wymagało hospitalizacji.

Leczenie

W przypadku nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi w wyniku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące układ sercowo-naczyniowy. W celu przywrócenia prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca pacjent powinien się położyć. Gdyby było to nieskuteczne, należy zastosować leki zwiększające objętość krwi krążącej, i w razie konieczności leki zwężające naczynia krwionośne. Należy monitorować czynność nerek i zastosować środki ogólnie wspierające. Prawdopodobnie dializa byłaby nieskuteczna ponieważ tamsulozyna jest silnie związana z białkami osocza.

W celu zmniejszenia wchłaniania można prowokować wymioty. W przypadku spożycia dużych ilości leku można zastosować płukanie żołądka, podawanie węgla leczniczego oraz osmotycznych środków przeczyszczających, takich jak siarczany sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora adrenergicznego alfa1.

Kod ATC: G04C A02. Preparaty do stosowania wyłącznie w leczeniu chorób gruczołu krokowego.

Mechanizm działania

Tamsulozyna wiąże się swoiście i konkurencyjnie z postsynaptycznymi receptorami adrenergicznymi alfa1, szczególnie z podtypami alfa1A i alfa1D, co powoduje rozkurcz mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i cewki moczowej.

Efekty farmakodynamiczne

UPROX zwiększa maksymalny przepływ moczu. Zmniejsza przeszkodę na drodze odpływu moczu w wyniku rozkurczu mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i cewki moczowej, tym samym poprawiając mikcję.

Poprawia również objawy związane z magazynowaniem moczu w których istotną rolę odgrywa niestabilność pęcherza moczowego.

Wymieniony wpływ na problemy magazynowania moczu i mikcję utrzymuje się podczas chronicznego leczenia. Konieczność zabiegu chirurgicznego lub cewnikowania jest znacząco opóźniona.

Leki alfa1-adrenolityczne mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi poprzez zmniejszanie oporu obwodowego. Nie obserwowano klinicznie istotnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi podczas leczenia chlorowodorkiem tamsulozyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tamsulozyna szybko wchłania się z jelit i jest prawie w całości biodostępna. Wchłanianie zmniejsza się Bezpośrednio po posiłku. Równomierność wchłaniania zapewnia stałe zażywanie tamsulozyny po śniadaniu. Tamsulozyna wykazuje farmakokinetykę liniową.

Po pojedynczej dawce produktu leczniczego UPROX po jedzeniu, maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 6 godzinach, a w stanie stacjonarnym, który występuje po 5 dniach ciągłego podawania, stężenie C_{max} jest około dwóch trzecich większe aniżeli to obserwowane po podaniu pojedynczym. Chociaż wyniki te obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku, podobnych można oczekiwać, u młodszych pacjentów.

Stwierdza się znaczną zmienność u tego samego pacjenta w poziomie osoczym zarówno po pojedynczym jak i wielokrotnym dawkowaniu.

Dystrybucja

U ludzi około 99% tamsulozyny wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji jest niewielka (około 0,2 l/kg).

Tamsulozyna w niewielkim stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia, jest wolno metabolizowana. Większa część tamsulozyny występuje w osoczu w postaci niezmienionej. Tamsulozyna jest metabolizowana w wątrobie.

U szczurów w zasadzie nie obserwowano pobudzenia enzymów mikrosomalnych wątroby pod wpływem tamsulozyny.

Wyniki *in vitro* sugerują, że CYP3A4 i także CYP2D6 biorą udział w metabolizmie tamsulozyny z możliwym udziałem innych izoenzymów CYP. Zahamowanie enzymów metabolizujących leki,

CYP3A4 i CYP2D6, może prowadzić do wzrostu ekspozycji na tamsulozynę (patrz punkt 4.4. i 4.5). Żaden z metabolitów nie wykazuje większej aktywności niż substancja wyjściowa.

Eliminacja

Produkt leczniczy, tamsulozyna, i jego metabolity są wydalone głównie w moczu; ocenia się, że ilość wydalana w postaci niezmienionej aktywnej substancji wynosi około 9%.

Po pojedynczej dawce UPROX zastosowanej po jedzeniu, a także u pacjentów w stanie stacjonarnym zmierzony okres półtrwania tamsulozyny wynosi, odpowiednio, około 10 godzin i 15 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po pojedynczych i wielokrotnych dawkach przeprowadzono u myszy, szczurów i psów. Ponadto badano toksyczny wpływ na reprodukcję u szczurów, działanie rakotwórcze u myszy i szczurów oraz genotoksyczność *in vivo* i *in vitro*.

Ogólny profil toksyczności, jaki obserwowano po dużych dawkach tamsulozyny, jest zgodny ze znanymi działaniami farmakologicznymi antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych.

Po zastosowaniu bardzo dużych dawek obserwowano zmiany zapisu EKG u psów. Uważa się, że taka odpowiedź nie ma znaczenia klinicznego. Tamsulozyna nie wykazuje istotnych właściwości genotoksycznych.

Obserwowano zwiększenie częstości zmian proliferacyjnych gruczołów sutkowych u samic szczurów i myszy. Prawdopodobnie było to spowodowane hiperprolaktynemią i występowało tylko po zastosowaniu dużych dawek. Uznano, że nie ma to znaczenia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

celuloza mikrokrystaliczna,
kwasu metakrylowego i akrylanu etylu kopolimer
polisorbat 80
sodu laurylosiarczan
trietylu cytrynian
talk

Otoczka kapsułki

żelatyna
indygotyna (E 132)

tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek żółty (E 172)
żelaza tlenek czerwony (E 172)
żelaza tlenek czarny (E 172)

Tusz

szelak
żelaza tlenek czarny (E 172)
glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

36 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blistry przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Pojemnik na tabletki przechowywać szczelnie zamknięty.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminiowe w tekturowym pudełku oraz pojemniki HDPE na tabletki z polipropylenową zakrętką zabezpieczoną przed dziećmi, zawierające 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 lub 200 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

6.7. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE

DO OBROTU

Farma-Projekt Sp. z o.o.

Ul. Józefińska 2

30-529 Kraków

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE
DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11.01.2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**