

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TamisPRAS, 0,4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,4 mg tamsulosyny chlorowodoru, co odpowiada 0,367 mg tamsulosyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Biała, niepodzielna, okrągła tabletka o średnicy 9 mm, z napisem „T9SL” po jednej stronie i „0,4” po drugiej stronie tabletki.

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

Podanie doustne.

Jedna tabletka na dobę.

TamisPRAS można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tabletkę należy połykać w całości i nie należy jej rozkruszać ani żuć, ponieważ zaburza to zdolność do stopniowego uwalniania substancji czynnej.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami nerek.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tamsulosyny u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1.

Brak jest wskazań do stosowania tamsulosyny w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tamsulosyny chlorowodorek (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 stosowania innych antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego, w pojedynczych przypadkach podczas leczenia tamsulosyną mogą wystąpić spadki ciśnienia tętniczego krwi i rzadko, w konsekwencji, omdlenia. W przypadku wystąpienia początkowych objawów niedociśnienia ortostatycznego (zawrotów głowy, osłabienia) pacjent powinien usiąść lub położyć się do czasu ustąpienia tych objawów.

Przed rozpoczęciem leczenia tamsulosyną pacjenta należy zbadać w celu wykluczenia innych chorób, które mogą powodować objawy podobne do objawów BPH. Wskazane jest przeprowadzenie badania *per rectum* oraz, w razie konieczności, oznaczenie swoistego antygenu sterczowego (ang. *prostate specific antigen* - PSA) przed rozpoczęciem leczenia oraz systematycznie w trakcie jego trwania.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min), gdyż nie prowadzono badań w tej grupie pacjentów.

Podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów leczonych obecnie lub w przeszłości tamsulosyną zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrom, IFIS* - typ zespołu małej źrenicy). Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki może zwiększać ryzyko powikłań podczas wykonywania operacji. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tamsulosyną u pacjentów, u których planowana jest operacja usunięcia zaćmy.

Na podstawie pojedynczych obserwacji uważa się, że pomocne jest przerwanie stosowania tamsulosyny na 1–2 tygodnie przed zabiegiem usunięcia zaćmy, dotychczas nie określono jednak korzyści, ani wymaganego okresu przerwania leczenia przed zabiegiem usunięcia zaćmy.

W trakcie oceny przedoperacyjnej zespół chirurgów i okulistów wykonujący zabieg usunięcia zaćmy powinien ustalić, czy pacjent zakwalifikowany do zabiegu usunięcia zaćmy jest lub był leczony tamsulosyną, w celu zabezpieczenia odpowiednich środków w razie wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki podczas operacji.

Istnieje możliwość pojawienia się pozostałości tabletki w kale.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Nie obserwowano interakcji tamsulosyny chlorowodoru podczas jednoczesnego jego podawania z atenolemem, enalaprylem lub teofiliną.

Jednoczesne podawanie z cymetydyną zwiększa, a podawanie z furosemidem zmniejsza stężenie tamsulosyny w osoczu, ale 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 tamsulosyny w ludzkim osoczu. Również tamsulosyna nie zmienia stężeń w osoczu wolnych frakcji diazepamu, propranololu, trichlorometiazydu ani chlormadynonu.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem wątrobowych enzymów frakcji mikrosomalnej (reprezentujących układ enzymów biorących udział w metabolizmie, związanych z cytochromem P450) nie stwierdzono interakcji tamsulosyny z amitryptyliną, salbutamolem, glibenklamidem lub finasterydem. Diklofenak i warfaryna mogą zwiększać szybkość eliminacji tamsulosyny.

Jednoczesne podawanie innych antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy, ponieważ tamsulosyna jest przeznaczona do stosowania wyłącznie u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu tamsulosyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (1,3%)	Ból głowy	Omdlenia	
Zaburzenia serca		Kołatania		
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 Stevensa - Johnsona
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia wytrysku			Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie		

W okresie po wprowadzeniu do obrotu, podczas zabiegu usunięcia zaćmy zaobserwowano, że leczenie tamsulosyną wiązało się z wystąpieniem zespołu małej źrenicy znanego jako śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS) (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu: oprócz działań niepożądanych wymienionych powyżej, w związku ze stosowaniem tamsulosyny zgłaszano występowanie: migotania przedsionków, arytmii, tachykardii oraz duszności. Ponieważ wyżej wymienione działania niepożądane pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych zarejestrowanych w bazach światowych obserwacji po wprowadzeniu na rynek, częstotliwości ich występowania oraz roli tamsulosyny w ich powstawaniu nie można wiarygodnie określić.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano objawy ostrego przedawkowania po przyjęciu tamsulosyny chlorowodoru w dawce 5 mg, podczas którego obserwowano wystąpienie ciężkiego niedociśnienia (ciśnienie skurczowe 70 mm Hg), wymiotów i biegunki. Po zastosowaniu leczenia polegającego na uzupełnieniu płynów, pacjent mógł zostać zwolniony ze szpitala tego samego dnia.

W razie nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi w wyniku przedawkowania należy włączyć leczenie wspomagające układ sercowo-naczyniowy. W celu powrotu do prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego i czynności serca należy pacjenta położyć. Jeśli takie postępowanie jest nieskuteczne, należy zastosować leki zwiększające objętość krwi krążącej, i w razie konieczności leki obkurczające naczynia krwionośne. Należy kontrolować czynność nerek i stosować leczenie podtrzymujące.

Zastosowanie dializy prawdopodobnie nie będzie skuteczne, gdyż tamsulosyna w bardzo dużym stopniu wiąże się z białkami osocza.

W celu utrudnienia wchłaniania można zastosować środki zaradcze, takie jak wywołanie wymiotów. W przypadku zażycia dużych ilości produktu leczniczego można wykonać płukanie żołądka oraz podać węgiel aktywowany i osmotycznie działające środki przeczyszczające, takie jak siarczan sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty stosowane w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; antagoniści receptora α_1 -adrenergicznego; kod ATC: G04C A02.

Mechanizm działania

Tamsulosyna wiąże się wybiórczo i kompetycyjnie z postsynaptycznymi receptorami α_1 -adrenergicznymi, szczególnie z podtypami α_{1A} oraz α_{1D} . Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich gruczołu krokowego i cewki moczowej.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Tamsulosyna zwiększa maksymalną szybkość przepływu moczu poprzez rozkurcz mięśni gładkich gruczołu krokowego i cewki moczowej, łagodząc w ten sposób objawy zaburzeń oddawania moczu. Ponadto, produkt leczniczy łagodzi objawy związane z napełnieniem pęcherza, w których ważną rolę odgrywa niestabilność pęcherza moczowego.

Zmniejszenie objawów związanych z napełnianiem pęcherza i oddawaniem moczu utrzymuje się długotrwale w trakcie leczenia. Dane z obserwacji wskazują, że użycie tamsulosyny może opóźnić konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego lub cewnikowania.

Leki blokujące receptory α_1 -adrenergiczne mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi poprzez zmniejszenie oporu obwodowego. Wyniki badań wykazały, że tamsulosyna nie powodowała klinicznie istotnego zmniejszenia jego wartości.

Dzieci i młodzież

W badaniu z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo i stopniowym zmienianiem dawki wzięło udział 161 dzieci z pęcherzem neuropatycznym. Dzieci losowo przydzielono do 3 grup otrzymujących tamsulosynę w dawkach: małej (0,001 do 0,002 mg/kg), średniej (0,002 do 0,004 mg/kg) oraz dużej (0,004 do 0,008 mg/kg) lub do grupy otrzymującej placebo. Odpowiedź była definiowana jako pierwszorzędowy punkt końcowy u pacjentów, u których zmniejszało się ciśnienie punktu nieszczelności wypieracza moczu (ang. *Detrusor Leak Point Pressure - LPP*) do poziomu < 40 cm H₂O, obliczony w oparciu o dwa pomiary wykonane w ciągu tego samego dnia. Drugorzędowym punktem końcowym były rzeczywista i procentowa zmiana wartości początkowych ciśnienia punktu nieszczelności wypieracza moczu podczas skurczu, poprawa

lub stabilizacja wodonercza i wodniaka moczowodu oraz zmiana objętości moczu otrzymanego w wyniku cewnikowania, jak również liczba moczeń podczas cewnikowania zanotowanych w dzienniczku cewnikowania. Nie stwierdzono znaczącej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą placebo i żadną z grup otrzymujących tamsulosynę, zarówno w pierwszo- jak i drugorzędowym punkcie końcowym. Dodatkowe analizy w podgrupach potwierdziły te wyniki (np. wiek, używanie leków antycholinergiczných, masa ciała, region geograficzny). Na żadnym z poziomów nie obserwowano odpowiedzi zależnej od dawki.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Postać farmaceutyczna produktu - tabletki o przedłużonym uwalnianiu, zapewnia stałe i powolne uwalnianie tamsulosyny, skutkujące właściwą ekspozycją na produkt leczniczy, z niewielkim wahaniem po 24 godzinach.

Tamsulosyna przyjmowana w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest wchłaniana w jelitach. Szacuje się, że z podanej dawki wchłania się około 57%.

Pokarm nie wpływa na szybkość oraz stopień wchłaniania tamsulosyny podawanej w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Tamsulosyna wykazuje farmakokinetkę liniową.

Maksymalne stężenie tamsulosyny w osoczu występuje po okresie, którego mediana wynosi 6 godzin od przyjęcia pojedynczej dawki produktu na czczo. W stanie stacjonarnym, który jest osiągany w 4. dniu przyjmowania produktu w dawkach wielokrotnych, maksymalne stężenia tamsulosyny w surowicy występują w czasie 4-6 godzin, zarówno po przyjęciu produktu na czczo, jak i po posiłku. Stężenia w surowicy zwiększają się z około 6 ng/ml po przyjęciu pierwszej dawki do 11 ng/ml w stanie stacjonarnym.

Zastosowanie produktu leczniczego w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu powoduje, że minimalne stężenie osoczowe wynosi 40% stężenia maksymalnego w warunkach zarówno na czczo, jak i po posiłku.

Obserwuje się znaczne zróżnicowanie międzyosobnicze stężeń tamsulosyny w surowicy, zarówno po podaniu pojedynczym, jak i wielokrotnym.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Tamsulosyna w niewielkim stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia i jest powoli metabolizowana. W osoczu występuje głównie w postaci niezmienionej, zaś metabolizowana jest w wątrobie.

W badaniach na szczurach wykazano, że tamsulosyna tylko nieznacznie pobudza mikrosomalne enzymy wątrobowe.

Żaden z metabolitów nie ma silniejszego działania, niż sama tamsulosyna.

Eliminacja

Tamsulosyna i jej metabolity są wydalone głównie z moczem. Szacuje się, że około 4–6% dawki substancji czynnej przyjętej w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest wydalone w postaci niezmienionej.

Wyliczono, że po przyjęciu pojedynczej dawki tamsulosyny i w stanie stacjonarnym, okres półtrwania wynosi odpowiednio około 19 i 15 godzin.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność tamsulosyny po podaniu dawki pojedynczej oraz wielokrotnej badano u myszy, szczurów i psów. Toksyczny wpływ na reprodukcję badano również u szczurów, działanie rakotwórcze u myszy i szczurów, a genotoksyczność *in vivo* oraz *in vitro*.

Ogólny profil toksyczności po zastosowaniu dużych dawek tamsulosyny jest równoważny działaniu farmakologicznemu antagonistów receptorów α_1 -adrenergicznych.

U psów tamsulosyna podawana w bardzo dużych dawkach powodowała zmiany w zapisie EKG. Nie uważa się jednak, by miało to znaczenie kliniczne. Nie wykazano żadnych istotnych właściwości genotoksycznych tamsulosyny.

Wykazano zwiększoną częstotliwość występowania zmian proliferacyjnych w gruczołach mlekowych samic myszy i szczurów. Zmiany te, pośrednio związane prawdopodobnie z hiperprolaktynemią i występujące tylko jako wynik stosowania dużych dawek, uznaje się za klinicznie nieistotne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Karbomer
Krzemionka koloidalna bezwodna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Magnezu stearynian

Zewnętrzna warstwa rdzenia tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Karbomer
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek.

Blistry PVC/Aclar/Aluminium zawierające 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek.

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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

20192

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

2012.05.31

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013.02.28