

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TamisPRAS, 0,4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 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 tabletki 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

##### Dawkowanie

Jedna tabletki na dobę.

TamisPRAS można przyjmować niezależnie od posiłków.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami nerek.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Brak jest wskazań do stosowania tamsulosyny w tej grupie pacjentów. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tamsulosyny u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1.

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, w tym polekowy obrzęk naczynioruchowy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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  $\alpha_1$ -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 i jaskry u niektórych pacjentów leczonych obecnie lub w przeszłości tamsulosyną zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS - typ zespołu małej źrenicy). Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki może zwiększać ryzyko powikłań ze strony oka podczas wykonywania operacji i po operacji.

Na podstawie pojedynczych obserwacji uważa się, że pomocne jest przerwanie stosowania tamsulosyny na 1–2 tygodnie przed zabiegiem usunięcia zaćmy lub jaskry, dotychczas nie określono jednak korzyści wynikających z przerwania leczenia. Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki obserwowano również u pacjentów, u których przerwano stosowanie tamsulosyny na dłużej przed zabiegiem.

Nie należy rozpoczynać leczenia tamsulosyną u pacjentów, u których planowana jest operacja usunięcia zaćmy lub jaskry.

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

U pacjentów o fenotypie charakteryzującym się słabą aktywnością metaboliczną cytochromu CYP2D6 nie należy podawać tamsulosyny jednocześnie z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.

Tamsulosynę należy stosować ostrożnie w połączeniu z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

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 atenololem, 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 stężeń wolnej frakcji tamsulosyny w ludzkim osoczu. Również tamsulosyna nie zmienia stężeń w osoczu wolnych frakcji diazepamu, propranololu, trichlorometiazydu ani chlormadynonu.

Diklofenak i warfaryna mogą zwiększać szybkość eliminacji tamsulosyny.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodoru z silnymi inhibitorami cytochromu CYP 3A4 może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (znany silny inhibitor CYP3A4) powodowało zwiększenie AUC oraz  $C_{max}$  tamsulosyny chlorowodoru odpowiednio o 2,8 i 2,2 razy. U pacjentów o fenotypie charakteryzującym się słabą aktywnością metaboliczną cytochromu CYP2D6 tamsulosyny chlorowodoru nie należy podawać jednocześnie z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.

Należy zachować ostrożność stosując tamsulosyny chlorowodorek jednocześnie z silnymi i umiarkowanie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodoru z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6 powodowało zwiększenie  $C_{max}$  i AUC tamsulosyny odpowiednio o 1,3 oraz 1,6 raza, jednak te wartości nie są klinicznie istotne.

Jednoczesne podawanie innych antagonistów receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Tamsulosyna nie jest wskazana do stosowania u kobiet.

W krótko- i długotrwałych badaniach klinicznych z tamsulosyną obserwowano zaburzenia wytrysku. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zaburzenia wytrysku, wytrysku wstecznego i braku wytrysku.

#### 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 $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (1,3%)	Ból głowy	Omdlenia		
Zaburzenia oka					Niewyraźne widzenie,

					zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca		Kołatania			
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostacyjne			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa			Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty			Suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd, pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy	Zespół Stevensa - Johnsona	Rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia wytrysku, wytrysk wsteczny, brak wytrysku			Priapizm	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie			

W okresie po wprowadzeniu do obrotu, podczas zabiegu usunięcia zaćmy i jaskry 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.

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Objawy**

Przedawkowanie tamsulosyny może powodować wystąpienie ciężkich objawów niedociśnienia. Ciężkie objawy niedociśnienia obserwowano przy różnych poziomach przedawkowania.

### **Leczenie**

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  $\alpha_1$ -adrenergicznego; kod ATC: G04C A02.

#### *Mechanizm działania*

Tamsulosyna wiąże się wybiórczo i kompetycyjnie z postsynaptycznymi receptorami  $\alpha_1$ -adrenergicznymi, szczególnie z podtypami  $\alpha_{1A}$  oraz  $\alpha_{1D}$ . 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  $\alpha_1$ -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 ślełą 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 H<sub>2</sub>O, 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 antycholinergicznymi, 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 wahaniami 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 farmakokinetykę 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 osiągnięty 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 osocze 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 wydalane głównie z moczem. Szacuje się, że około 4–6% dawki substancji czynnej przyjętej w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest wydalane 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  $\alpha_1$ -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**

Brak specjalnych wymagań.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.**

ul. Sokratesa 13D lok.27

01-909 Warszawa

Polska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

20192

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

2012.05.31/2015.11.20

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