

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamsulosin Aflofarm, 0,4 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,4 mg tamsulosyny chlorowodoru (*Tamsulosini hydrochloridum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde.
Nieprzezroczyste, oliwkowozielone/pomarańczowe kapsułki żelatynowe twarde w rozmiarze „1EL” z czarnym nadrukiem „D” na wieczku oraz „53” na korpusie, wypełnione peletkami białymi do białawych.

4. SZCZEGÓLOWE 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 kapsułka na dobę, po śniadaniu lub po pierwszym posiłku.
Kapsułkę należy połknąć w całości, nie należy jej rozgryzać ani żuć, ponieważ zaburza to zdolność do stopniowego uwalniania substancji czynnej.

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania w przypadku zaburzeń czynności nerek.
Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3.).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, w tym polekowy obrzęk naczynioruchowy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niedociśnienie ortostatyczne w wywiadzie.
- Ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora adrenergicznego alfa₁ w pojedynczych przypadkach, podczas leczenia produktem leczniczym, może wystąpić obniżenie ciśnienia tętniczego i rzadko, w konsekwencji, omdlenie. Po wystąpieniu pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (zawroty głowy, uczucie osłabienia) pacjent powinien usiąść lub położyć się i pozostać w takiej pozycji do czasu ustąpienia objawów.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym należy wykluczyć inne choroby mogące powodować objawy zbliżone do występujących w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (BPH). 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 produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

Podczas operacji usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry u niektórych pacjentów będących w trakcie leczenia lub leczonych w przeszłości tamsulosyny chlorowodorkiem zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. Intra-operative Floppy Iris Syndrom, IFIS - odmiana zespołu małej źrenicy). Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki może zwiększać ryzyko powikłań ze strony oka podczas wykonywania operacji i po operacji.

Istnieją pojedyncze doniesienia o celowości odstawienia tamsulosyny chlorowodorku na 1-2 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry, ale korzyści wynikające z przerwania leczenia nie zostały ustalone. Donoszono o występowaniu śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki również u pacjentów, którzy przerwali leczenie tamsulosyną na dłuższy czas przed zabiegiem.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tamsulosyny chlorowodorkiem u pacjentów, u których planowana jest operacja usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry. Podczas kwalifikacji do zabiegu operacyjnego chirurdzy wykonujący zabieg i okuliści powinni zebrać wywiad, czy pacjenci z zaplanowanymi zabiegami usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry są lub byli leczeni tamsulosyną, w celu zapewnienia odpowiednich środków w razie wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki podczas operacji.

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

Tamsulosyny chlorowodorek należy stosować ostrożnie w połączeniu z silnymi i umiarkowanie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, aby diazepam, propranolol, trichlorometazyd, chlormadynon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid, symwastatyna ani warfaryna zmieniały stężenia wolnej frakcji tamsulosyny w osoczu. Podobnie, tamsulosyna nie zmienia stężeń w osoczu wolnych frakcji

diazepamu, propranololu, trichlorometazydu czy chlormadynonu. Diklofenak i warfaryna mogą jednak zwiększać szybkość eliminacji tamsulosyny.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodoru z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (znany, silny inhibitor CYP3A4) powodowało zwiększenie AUC oraz C_{max} tamsulosyny 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.

Tamsulosyny chlorowodorek należy stosować ostrożnie w połączeniu 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 alfa₁-adrenergicznego może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

W długo- i krótkoterminowych badaniach klinicznych z tamsulosyną obserwowano zaburzenia wytrysku nasienia. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zaburzeń wytrysku nasienia, wytrysku wstecznego i brak wytrysku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego 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 (>1/100 do <1/10)	Niezbyt często (>1/1000 do <1/100)	Rzadko (>1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (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		kołatanie serca			
Zaburzenia naczyniowe		hipotonia ortostatyczna			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbyt często (>1/1000 do <1/100)	Rzadko (>1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie błony śluzowej nosa			krwawienie z nosa*
Zaburzenia żołądka i jelit		zaparcia, biegunka, nudności, wymioty			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd, pokrzywka	obrzęk naczyńnioruchowy	zespół Stevensa-Johnsona	rumień wielopostaciowy*, złuszczone zapalenie skóry*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia wytrysku, w tym wytrysk wsteczny i brak wytrysku			priapizm	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia			

*obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Obserwowany podczas chirurgicznego leczenia jaskry i zaćmy typ zespołu małej źrenicy zwany śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tętnicy został zgłoszony w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku z leczeniem tamsulosyną (patrz punkt 4.4.).

Doświadczenia z obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu: poza działaniami niepożądanymi wymienionymi powyżej zgłaszano, w związku z zastosowaniem tamsulosyny, migotanie przedsionków, arytmie, tachykardię oraz duszność.

Powyższe, spontaniczne działania niepożądane pochodzą z obserwacji prowadzonych na całym świecie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w związku z tym częstość ich występowania oraz rola tamsulosyny w ich powstawaniu nie mogą być rzetelnie określone.

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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie tamsulosyny chlorowodoru może powodować ciężkie niedociśnienie. Ciężkie objawy niedociśnienia obserwowano przy różnym stopniu przedawkowania.

Leczenie

W przypadku wystąpienia nagłego obniżenia ciśnienia w wyniku przedawkowania produktu leczniczego należy zapewnić pacjentowi odpowiednią opiekę, zwłaszcza w zakresie przywrócenia prawidłowej czynności układu sercowo-naczyniowego. Ciśnienie krwi oraz prawidłową akcją serca można przywrócić kładąc pacjenta na plecach. Jeśli jest to nieskuteczne, należy zastosować produkty lecznicze zwiększające objętość krwi krążącej i, w razie konieczności, produkty lecznicze zwężające naczynia krwionośne. Należy kontrolować czynność nerek i stosować leczenie objawowe. Dializa najprawdopodobniej nie będzie skuteczna, ponieważ tamsulosyna bardzo silnie wiąże się z białkami osocza.

W celu zmniejszenia wchłaniania z przewodu pokarmowego można prowokować wymioty. W przypadku spożycia dużych ilości produktu leczniczego zaleca się płukanie żołądka oraz podanie węgla leczniczego i stosowanie osmotycznych środków przeczyszczających, takich jak siarczan sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, antagoniści receptora alfa adrenergicznego, kod ATC: G04CA02.

Mechanizm działania

Tamsulosyna jest wybiórczym, kompetycyjnym antagonistą postsynaptycznych receptorów adrenergicznych typu α_1 , a zwłaszcza podtypów α_{1A} i α_{1D} , powodującym rozkurcz mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i cewki moczowej.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy zwiększa maksymalny przepływ cewkowy moczu. Zmniejsza zwężenie drogi odpływu moczu dzięki rozkurcowi mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i cewki moczowej, tym samym zmniejszając objawy z opróżniania.

Zmniejsza także objawy z napełniania, w których powstawaniu istotną rolę odgrywa niestabilność pęcherza moczowego.

Zmniejszenie objawów z napełniania i opróżniania utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Znacząco opóźnia się konieczność zastosowania leczenia chirurgicznego lub cewnikowania.

Produkty lecznicze będące antagonistami receptora α_1 adrenergicznego mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi poprzez zmniejszanie oporu obwodowego.

Podczas badań nie obserwowano klinicznie istotnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi.

Dzieci i młodzież

U dzieci z pęcherzem neurogennym przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą i ze zróżnicowanym dawkowaniem. Grupę 161 dzieci (w wieku od 2 do 16 lat) losowo przydzielono do grup, w których podawano jedną z trzech dawek tamsulosyny (małą [0,001 do 0,002 mg/kg mc.], średnią [0,002 do 0,004 mg/kg mc.] i dużą [0,004 do 0,008 mg/kg mc.]) lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym była liczba pacjentów, u których wartość LPP (ang. Leak Point Pressure, - ciśnienie wyciekania moczu podczas nadaktywnego skurczu wypieracza) zmniejszyła się do <40 cm H₂O, w oparciu o dwukrotny pomiar w ciągu doby.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: rzeczywista i procentowa zmiana ciśnienia wyciekania moczu w odniesieniu do stanu wyjściowego, poprawa lub stabilizacja wodonercza i wodniaka moczowodu oraz zmiana objętości moczu uzyskanego podczas cewnikowania i liczba wycieków moczu w czasie cewnikowania, odnotowanych w dzienniczku cewnikowania.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą przyjmującą placebo, a żadną z 3 grup leczonych tamsulosyną zarówno dla pierwszo- jak i drugorzędowych punktów końcowych.

Nie zaobserwowano odpowiedzi na żadną z dawek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tamsulosyny chlorowodorek jest wchłaniany z przewodu pokarmowego, wykazując prawie całkowitą dostępność biologiczną. Podawanie po posiłku zmniejsza wchłanianie tamsulosyny chlorowodoru. Stałość wchłaniania jelitowego można zapewnić przyjmując produkt leczniczy zawsze po tym samym posiłku.

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego, po posiłku maksymalne stężenie tamsulosyny w osoczu stwierdza się po około 6 godzinach. W stanie stacjonarnym, osiąganym około 5. dnia podawania dawek wielokrotnych maksymalne stężenie osoczowe tamsulosyny jest około dwóch trzecich wyższe niż stężenia stwierdzone po podaniu pojedynczej dawki. Chociaż dane te dotyczą pacjentów w podeszłym wieku, należy oczekiwać, że takie same zależności występują u młodszych pacjentów.

Stężenie tamsulosyny zarówno po podaniu pojedynczej jak i wielokrotnej dawki wykazuje znaczną zmienność osobniczą.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Tamsulosyna w niewielkim stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia, gdyż jest wolno metabolizowana. Większa część tamsulosyny występuje w osoczu w postaci niezmienionej.

Tamsulosyna jest metabolizowana w wątrobie.

U szczurów w zasadzie nie obserwowano indukcji enzymów mikrosomalnych wątroby.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że podtypy cytochromu P450 CYP3A4 i CYP2D6 biorą udział w metabolizmie tamsulosyny chlorowodoru, możliwy jest również niewielki udział innych izoenzymów CYP. Zablockowanie enzymów cytochromów CYP3A4 i CYP2D6 metabolizujących produkt leczniczy może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Żaden z metabolitów nie wykazuje większej aktywności niż substancja wyjściowa.

Eliminacja

Tamsulosyna i jej metabolity są wydalane głównie z moczem, przy czym około 9% podanej dawki pozostaje w postaci niezmienionej.

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego po posiłku okres półtrwania tamsulosyny w osoczu wynosi około 10 godzin, a po dawkach wielokrotnych (w stanie stacjonarnym) około 13 godzin.

Liniowość lub nielineowość

Tamsulosyna wykazuje kinetykę liniową.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Prowadzono badania toksyczności po podaniu pojedynczej jak i wielokrotnej dawki 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 po zastosowaniu dużych dawek tamsulosyny nie odbiega od profilu znanego dla produktów leczniczych blokujących receptory adrenergiczne typu alfa₁.

Po zastosowaniu bardzo dużych dawek obserwowano zmiany zapisu EKG u psów. Nie stwierdzono istotności klinicznej tego efektu. Tamsulosyna nie wykazuje istotnych właściwości genotoksycznych. Obserwowano zwiększenie częstości zmian proliferacyjnych gruczołów sutkowych u samic szczurów i myszy. Efekt ten, prawdopodobnie spowodowany hiperprolaktynemią, występował tylko po zastosowaniu dużych dawek. Uznano, że nie ma on znaczenia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Talk

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Triacetyna

Wapnia stearynian

Skład osłonki kapsułki:

Żelatyna

Indygotyna (E132)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek, żółty (E172)

Żelaza tlenek, czerwony (E172)

Sodu laurylosiarczan

Woda oczyszczona

Skład tuszu do nadruku:

Szelak

Żelaza tlenek, czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

30 szt. (3 blistry po 10 szt).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o. o.

ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
tel. (42) 22-53-100
aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 23537

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.2016 r.

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