CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamsulosin US Pharmacia, 0,4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,4 mg tamsulosyny chlorowodorku (*Tamsulosini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.
Białe, okrągłe tabletki, bez linii podziału, o średnicy 9 mm, z wytłoczonym na jednej stronie symbolem „T9SL” i „0.4” na drugiej stronie.

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 tabletka na dobę.

Sposób podania
Podanie doustne.

Lek można przyjmować niezależnie od posiłku.
Tabletkę należy połknąć w całości i 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 Przeciwwskazania).

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Tamsulosin US Pharmacia nie jest wskazany do stosowania u dzieci.
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 $alfa_1$, w pojedynczych przypadkach podczas leczenia tamsulosyną 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, pozostając w takiej pozycji do czasu ustąpienia objawów.

Przed rozpoczęciem leczenia tamsulosyną 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 w tej grupie pacjentów.

Podczas operacji usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry u niektórych pacjentów przyjmujących lub leczonych w przeszłości tamsulosyną 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 na 1-2 tygodni 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 dłużej przed zabiegiem.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tamsulosyną 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 zabezpieczenia odpowiednich środków w razie wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki podczas operacji.

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

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

Pozostałości tabletki mogą pojawić się w kale.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Nie obserwowano interakcji tamsulosyny 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 dawek 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 z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tamsulosynę. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (znany, silny inhibitor CYP3A4) powodowało zwiększenie AUC oraz C_{max} tamsulosyny odpowiednio o 2,8 i 2,2 raza.
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.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodorku 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 $alfa_1$- adrenergicznego może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Tamsulosyna nie jest wskazana do stosowania u kobiet.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących ewentualnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże pacjenci powinni być świadomi, że mogą wystąpić u nich zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane, przedstawione według układów i częstości występowania
Następujące działania niepożądane zostały zgłoszone podczas stosowania tamsulosyny:

Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	ból głowy	omdlenia		
Zaburzenia oka					niewyraźne widzenie*, zaburzenia widzenia*
Zaburzenia serca		kołatanie serca			
Zaburzenia naczyniowe		hipotonia ortostatyczna			
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		reakcje alergiczne	obrzęk naczynioruchowy	zespół Stevensa-Johnsona	rumień wielopostaciowy i złuszczające zapalenie skóry
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia wytrysku w tym wytrysk wsteczny, brak wytrysku			priapizm	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie			

*obserwowane po dopuszczeniu tamsulosyny do obrotu.

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

Doświadczenia z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu: poza działaniami niepożądanymi wymienionymi powyżej zgłaszano, w związku z zastosowaniem tamsulosyny, migotanie przedsionków, arytmię, tachykardię oraz duszność.
Powyższe spontaniczne działania niepożądane pochodzą z obserwacji prowadzonych na całym świecie po wprowadzeniu tamsulosyny 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 Departamentu 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
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Leczenie
W przypadku wystąpienia nagłego obniżenia ciśnienia w wyniku przedawkowania należy zapewnić pacjentowi odpowiednią opiekę, zwłaszcza w zakresie przywrócenia prawidłowej czynności układu sercowo-naczyniowego. Ciśnienie krwi oraz prawidłową akcję serca można przywrócić kładąc pacjenta na plecach. Jeśli jest to nieskuteczne, należy zastosować produkty zwiększające objętość krwi krążącej i, w razie konieczności, produkty 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 podawanie 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$_1$ adrenergicznego, kod ATC: G04C A02.

Mechanizm działania
Tamsulosyna jest wybiórczym, kompetycyjnym antagonistą postsynaptycznych receptorów adrenergicznych typu alfa$_1$, a zwłaszcza podtypów alfa$_{1A}$ i alfa$_{1D}$, powodującym rozkurcz mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i cewki moczowej.

Działanie farmakodynamiczne
Tamsulosyna zwiększa maksymalny przepływ cewkowy moczu. Zmniejsza zwężenie drogi odpływu moczu dzięki rozkurczowi 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.
Leki będące antagonistami receptora alfa$_1$ adrenergicznego mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi poprzez zmniejszanie oporu obwodowego. Podczas badań produktu leczniczego 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.
Pierwszorzędowym 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 H_2O, 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
Tamsulosyna w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapewnia stałe uwalnianie tamsulosyny skutkujące uzyskaniem odpowiedniej ekspozycji na produkt leczniczy przez okres 24 godzin, podlegającej tylko niewielkim wahaniom.

Tamsulosyny chlorowodorek podany w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wchłania się w jelitach. Na czczo wchłonięciu ulega około 57% podanej dawki.

Pokarm o niskiej zawartości tłuszczu nie ma wpływu na szybkość wchłaniania i ilość wchłoniętego tamsulosyny chlorowodorku po jego przyjęciu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Wchłanianie zwiększa się o 64% i o 149% (odpowiednio dla AUC i C_{max}) po spożyciu tłustego posiłku w porównaniu do stanu na czczo.

Tamsulosyna wykazuje kinetykę liniową.

Po przyjęciu na czczo jednorazowej dawki produktu maksymalne stężenia tamsulosyny w osoczu stwierdza się po 6 godzinach (mediana). W stanie stacjonarnym, osiąganym w 4. dniu podawania dawek wielokrotnych, maksymalne stężenia tamsulosyny w osoczu stwierdza się po 4 do 6 godzin od przyjęcia produktu, zarówno na czczo, jak i po posiłku. Maksymalne stężenia tamsulosyny w osoczu zwiększają się od około 6 ng/ml po pierwszej dawce do 11 ng/ml w stanie stacjonarnym.

W związku z przedłużonym uwalnianiem tamsulosyny z tabletek o przedłużonym uwalnianiu, najmniejsze stężenie tamsulosyny w osoczu stanowi 40% stężenia maksymalnego, na czczo oraz po posiłku.

Między pacjentami występują znaczne różnice stężeń tamsulosyny w osoczu, zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym.

Dystrybucja
U mężczyzn około 99% tamsulosyny jest wiązane z białkami osocza i cechuje się niewielką objętością dystrybucji (około 0,2 l/kg).

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 pobudzenia enzymów mikrosomalnych wątroby.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że cytochromy CYP3A4 i CYP2D6 biorą udział w metabolizmie tamsulosyny chlorowodorku, możliwy jest również niewielki udział innych izoenzymów CYP. Zahamowanie enzymów cytochromów CYP3A4 i CYP2D6 metabolizujących produkt 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. Ocenia się, że ilość wydalana w postaci niezmienionej substancji czynnej wynosi około 4-6% dawki podanej w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Po podaniu pojedynczej dawki leku okres półtrwania tamsulosyny wynosił około 19 godzin, a w stanie stacjonarnym - około 15 godzin.

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 blokujących receptory adrenergiczne typu alfa.

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

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Karbomer (Carbopol 71G)
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Żelaza tlenek czerwony (E172)
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

Opakowanie zawierające 14 tabletek pakowanych w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w blistrach PVC/PE/PVDC, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium lub w blistrach PVC/PCCTFE/Aluminium w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

US Pharmacia Sp. z o.o.
ul. Ziębicka 40, 50-507 Wrocław

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25406

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-06-06
Data przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO