

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Apo-Tamis**, 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.

Pomarańczowe kapsułki żelatynowe nr 2, które zawierają białe lub żółtawe granulki.

### 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

Podanie doustne

Jedna kapsułka na dobę, przyjmowana po śniadaniu lub po pierwszym posiłku.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w niewydolności nerek. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz także punkt 4.3 Przeciwwskazania).

##### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tamsulosyny u dzieci w wieku < 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, jednak nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

##### Sposób podawania

Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody w pozycji siedzącej lub stojącej (nie w pozycji leżącej). Kapsułki nie należy przegryzać ani żuć, ponieważ zaburza to zdolność do stopniowego uwalniania substancji czynnej. Jeśli pacjent ma trudności z połykaniem (np. dysfagia), może otworzyć kapsułkę i połknąć jej zawartość bez żucia.

#### 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 podczas 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 razie wystąpienia początkowych objawów niedociśnienia ortostatycznego (zawrotów głowy, osłabienia) pacjent powinien usiąść lub położyć się do czasu ustąpienia tych objawów.

Przed rozpoczęciem leczenia tamsulosyny chlorowodorkiem 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 lub chirurgicznego leczenia jaskry u niektórych pacjentów będących w trakcie terapii lub w przeszłości leczonych tamsulosyną zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. Intraoperative Floppy Iris Syndrome – IFIS, typ zespołu małej źrenicy). IFIS może zwiększać ryzyko powikłań podczas i po operacji.

Na podstawie pojedynczych obserwacji uważa się, że pomocne jest przerwanie stosowania tamsulosyny na 1–2 tygodnie przed zabiegiem usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry. Dotychczas nie określono jednak korzyści z przerywania terapii przed ww. zabiegami. IFIS obserwowano również u pacjentów, którzy nie przyjmowali tamsulosyny chlorowodorku przez dłuższy okres przed operacją.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tamsulosyny chlorowodorkiem u pacjentów oczekujących na operację usunięcia zaćmy lub chirurgiczne leczenie jaskry. W trakcie oceny przedoperacyjnej zespół chirurgów i okulistów wykonujący zabieg powinien ustalić, czy pacjent zakwalifikowany do zabiegu usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry jest lub był leczony tamsulosyną, w celu zapewnienia odpowiednich środków w razie wystąpienia IFIS podczas operacji.

Tamsulosyny chlorowodorek nie powinien być stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów z obniżoną aktywnością CYP2D6.

Należy zachować ostrożność stosując tamsulosyny chlorowodorek jednocześnie z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Substancja pomocnicza

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Nie obserwowano interakcji tamsulosyny chlorowodorku 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, dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

*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 jednak zwiększać szybkość eliminacji tamsulosyny.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodoru z silnymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem (inhibitor CYP3A4) powodowało 2,8-krotne zwiększenie pola pod krzywą AUC i 2,2-krotne zwiększenie  $C_{max}$ . Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodoru z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, powodowało 1,6-krotne zwiększenie pola pod krzywą AUC i 1,3-krotne zwiększenie  $C_{max}$ . Nie uważa się jednak, by miało to znaczenie kliniczne.

W okresie jednoczesnego stosowania tamsulosyny chlorowodoru z silnymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów z obniżoną aktywnością CYP2D6 występuje ryzyko znacząco zwiększonej ekspozycji na tamsulosynę.

W związku z trudnościami w identyfikacji pacjentów z obniżoną aktywnością CYP2D6, tamsulosyny chlorowodoru nie należy stosować jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4. Tamsulosyny chlorowodorek podawany jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 należy stosować z zachowaniem ostrożności.

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

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

Apo-Tamis nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

W krótkotrwałych i długotrwałych badaniach klinicznych z tamsulosyną obserwowano zaburzenia wytrysku. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano występowanie przypadków zaburzeń wytrysku, wytrysku wstecznego i niezdolności do wytrysku.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem tamsulosyny chlorowodoru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia zawrotów głowy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (niemożliwa do określenia na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbym często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Nieznana (niemożliwa do określenia na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy (1,3%)	ból głowy	omdlenie		
Zaburzenia serca		kołatanie serca			migotanie przedsionków, arytmia, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe		hipotonia ortostatyczna			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie błony śluzowej nosa			duszność, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		zaparcie, 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, niezdolność do wytrysku			bolesny wzwód	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia			
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia				

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

Doniesienia po wprowadzeniu do obrotu: Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych dodatkowo raportowano o występowaniu migotania przedsionków, arytmii, tachykardii i duszności w związku ze stosowaniem tamsulosyny. Ponieważ zdarzenia te zgłaszane były spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu, niemożliwe jest określenie częstości ich występowania oraz wpływu tamsulosyny na ich występowanie na podstawie dostępnych danych.

#### 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Objawy**

Przedawkowanie po przyjęciu tamsulosyny chlorowodoru może wywołać silne działanie hipotensyjne. Obserwowano wystąpienie ciężkiego niedociśnienia po przedawkowaniu różnego stopnia.

### **Leczenie**

W razie nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi po przedawkowaniu należy zastosować leczenie wspomagające układ sercowo-naczyniowy. W celu powrotu do prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego i częstości akcji 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 surowicy.

W celu utrudnienia wchłaniania można zastosować środki zaradcze, takie jak wywołanie wymiotów. W razie 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: produkty lecznicze stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, antagoniści receptora alfa<sub>1</sub> adrenergicznego, kod ATC: G04C A02.

#### *Mechanizm działania*

Tamsulosyna jest wybiórczym, kompetycyjnym antagonistą postsynaptycznych receptorów adrenergicznych typu alfa<sub>1</sub>, a zwłaszcza podtypów alfa<sub>1A</sub> i alfa<sub>1D</sub>, które przekazują bodźce powodujące rozkurcz mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i cewki moczowej.

#### *Działanie farmakodynamiczne*

Tamsulosyna zwiększa maksymalną szybkość przepływu moczu poprzez rozkurcz mięśni gładkich gruczołu krokowego i cewki moczowej, łagodząc w ten sposób objawy niedrożności dróg moczowych.

Produkt leczniczy łagodzi objawy z napętnienia, w których powstawaniu ważną rolę odgrywa niestabilność pęcherza moczowego.

Antagoniści receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze poprzez zmniejszenie oporu obwodowego. Podczas badań tamsulosyny u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem nie obserwowano klinicznie istotnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi.

Zmniejszenie objawów związane z napełnianiem pęcherza i oddawaniem moczu utrzymuje się również podczas długotrwałego leczenia, co znacząco opóźnia konieczność zastosowania leczenia chirurgicznego lub cewnikowania.

### Dzieci i młodzież

U dzieci z pęcherzem neuropatycznym przeprowadzono, metodą podwójnej ślepej próby z grupą placebo, randomizowane badanie kliniczne z różnymi dawkami leku. Grupę 161 dzieci (w wieku od 2 do 16 lat) losowo podzielono na grupy, którym podawano jedną z trzech dawek tamsulosyny (małą [0,001 do 0,002 mg/kg m.c.], średnią [0,002 do 0,004 mg/kg m.c.] i dużą [0,004 do 0,008 mg/kg m.c.]) lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym była liczba pacjentów, u których zmniejszyło się ciśnienie wyciekania moczu (ang. leak point pressure, LPP) do  $< 40$  cm H<sub>2</sub>O, określone na podstawie dwóch pomiarów tego samego dnia. 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 wchłania się z jelita, dostępność biologiczna jest prawie całkowita. Wchłanianie tamsulosyny jest zmniejszone, jeśli produkt leczniczy został przyjęty po posiłku. Stałość wchłaniania jelitowego można zapewnić przyjmując produkt Apo-Tamis, 0,4 mg zawsze po tym samym posiłku. Tamsulosyna wykazuje liniową kinetykę.

Maksymalne stężenie tamsulosyny w osoczu występuje po około 6 godzinach od podania jednorazowej dawki tamsulosyny (0,4 mg) po pełnym posiłku. Stan równowagi zostaje osiągnięty do dnia 5. po wielokrotnym podaniu, kiedy wartość  $C_{max}$  u pacjentów jest wyższa o około 2/3 niż  $C_{max}$  po podaniu jednorazowej dawki. Chociaż dane te dotyczą tylko pacjentów w podeszłym wieku, należy oczekiwać, iż takie same zależności mogą wystąpić również u młodszych pacjentów.

Istnieją znaczne różnice stężenia tamsulosyny w osoczu między poszczególnymi pacjentami, zarówno po podaniu dawki jednorazowej, i wielokrotnym podaniu dawek.

### *Dystrybucja*

U ludzi tamsulosyna wiąże się w ponad 99% z białkami osocza i ma małą objętość dystrybucji (około 0,2 l/kg m.c.).

### *Metabolizm*

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

Tamsulosyna jest metabolizowana w wątrobie.

U szczurów tamsulosyna powodowała tylko nieznaczną indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że głównie enzymy CYP3A4 i CYP2D6 biorą udział w metabolizmie tamsulosyny chlorowodoru, inne izoenzymy CYP odgrywają niewielką rolę w tym procesie.

Hamowanie działania enzymów CYP3A4 i CYP2D6 może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek (patrz punkt 4.4 i 4.5). Żaden z metabolitów nie wykazuje większej aktywności niż tamsulosyna.

### *Eliminacja*

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

Po podaniu pojedynczej dawki tamsulosyny chlorowodoru okres półtrwania u pacjentów wynosi około 10 godzin (po podaniu po posiłku) i 13 godzin w stanie równowagi.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność tamsulosyny chlorowodoru po podaniu dawki pojedynczej oraz wielokrotnej badano u myszy, szczurów i psów. Dodatkowo badano toksyczny wpływ na reprodukcję u szczurów, działanie rakotwórcze u myszy i szczurów oraz 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 tamsulosyny chlorowodorek podawany w bardzo dużych dawkach powodował 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 mlecznych 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**

#### *Skład kapsułki:*

Sodu alginian

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Glicerolu dibehenian

Maltodekstryna

Sodu laurylosiarczan

Makrogol 6000

Polisorbat 80

Sodu wodorotlenek

Symetykon emulsja wodna 30% (symetykon, metyloceluloza, kwas sorbinowy)

Krzemionka koloidalna bezwodna.

#### *Otoczka kapsułki:*

##### Korpus:

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelatyna.

##### Wieczko:

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelatyna.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Pojemnik z kapsułkami: pojemnik HDPE z wieczkiem PP.

Wielkości opakowań: 30, 90 i 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **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**

12792

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

12.04.2007/ 28.05.2012

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

18.06.2021