

1. IME ZDRAVILA

Tamsulozin Synthron 0,4 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 0,4 mg tamsulozinijevega klorida kot zdravilno učinkovino.
Za celoten seznam pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s prirejenim sproščanjem
Oranžna/olivno zelena kapsula (19,3 x 6,4 mm). Kapsule vsebujejo bele do umazano bele pelete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomov spodnjega urinarnega trakta, ki so povezani z benigno hiperplazijo prostate.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Ena kapsula na dan.

Posebne populacije bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka.

Jetрна insuficienco

Bolnikom z blago do zmerno jetrno insuficienco ni treba prilagajati odmerka. Zdravilo Tamsulozin Synthron je kontraindicirano pri hudi jetrni insuficienci (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Ustreznih indikacij za uporabo tamsulozina pri otrocih ni.

Varnost in učinkovitost tamsulozina pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so prikazani v poglavju 5.1.

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Ena kapsula po zajtrku ali po prvem dnevnem obroku.

Kapsulo je treba pogoltniti celo, ne smete je zdrobiti ali žvečiti, saj bi to vplivalo na prirejeno sproščanje zdravilne učinkovine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, vključno z angioedemom, povzročnim z zdravilom ali za katerokoli sestavino zdravila, navedeno v poglavju 6.1.

Ortostatska hipotenzija v anamnezi.

Močno oslABLJENO delovanje jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot pri drugih antagonistih α_1 -adrenergičnih receptorjev lahko v posameznih primerih med zdravljenjem s tamsulozinom pride do znižanja krvnega tlaka, posledično pa lahko v redkih primerih nastopi sinkopa. Ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (omotica, oslabelelost) naj se bolnik usede ali uleže, dokler simptomi ne izginejo.

Pred uvedbo zdravljenja s tamsulozinom je treba bolnika pregledati, da se izključijo druga bolezenska stanja, ki lahko povzročijo enake simptome kot benigna hiperplazija prostate. Digitorektalni pregled in po potrebi tudi določitev za prostato specifičnega antigena (PSA) je treba opraviti pred zdravljenjem, v rednih intervalih pa tudi po zdravljenju.

Tamsulozin moramo dajati previdno bolnikom s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min), ker ni izkušen z uporabo tamsulozina v tej skupini bolnikov.

"Medoperacijski sindrom ohlapne šarenice" (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome* - IFIS, ki je različica sindroma majhne zenice) so opazili med operacijo katarakte in glavkoma pri nekaterih bolnikih, ki so trenutno ali pred tem dobivali tamsulozin. Ta sindrom lahko poveča tveganje za zaplete z očesom med operacijo in po njej.

Domnevno naj bi prekinitve zdravljenja s tamsulozinom od 1 do 2 tedna pred operacijo katarakte koristila, vendar korist prekinitve zdravljenja za zdaj ni ugotovljena. O sindromu IFIS so poročali tudi pri bolnikih, ki so pred operacijo katarakte za dlje časa prenehali jemati tamsulozin

Pri bolnikih, ki imajo že načrtovano operacijo katarakte, ni priporočljivo začeti zdravljenja s tamsulozinom.

Med predoperativno pripravo morata kirurg za katarakto in zdravstvena ekipa za očesne bolezni preveriti, ali za operacijo katarakte in glavkoma predvideni bolnik dobiva oz. je pred tem dobival tamsulozin ter v skladu s tem zagotoviti ustrezne ukrepe za obvladanje omenjenega sindroma med operacijo.

Tamsulozin se ne sme dajati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih, ki imajo fenotip slabih metabolizatorjev CYP2D6.

Tamsulozin je treba uporabljati previdno v kombinaciji z močnimi in zmernimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Medsebojnega delovanja niso opazili pri sočasni uporabi tamsulozinijevega klorida z atenololom, enalaprilom ali teofilinom.

Sočasna uporaba cimetidina povzroči zvišanje ravni tamsulozina v plazmi, medtem ko furosemid povzroči znižanje, toda odmerka ni treba prilagajati, saj so vrednosti še vedno znotraj običajnega razpona. V *in vitro* študijah niti diazepam niti propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin in varfarin ne spremenijo proste frakcije tamsulozina v človeški plazmi. Prav tako tamsulozin ne spremeni prostih frakcij diazepama, propranolola, triklormetiazida in klormadinona.

Diklofenak in varfarin pa lahko povečata izločanje tamsulozina.

Sočasna uporaba tamsulozin hidroklorida z močnimi zaviralci CYP3A4 lahko povzroči povečano izpostavljenost tamsulozin hidrokloridu. Sočasna uporaba s ketokonazolom (znan močan zaviralec CYP3A4) povzroči povečanje AUC in C_{max} tamsulozin hidroklorida za faktor 2,8 oz. 2,2. Tamsulozin hidroklorid se ne sme dajati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih, ki imajo fenotip slabih metabolizatorjev CYP2D6.

Tamsulozin hidroklorid je treba uporabljati previdno v kombinaciji z močnimi in zmernimi zaviralci CYP3A4. Sočasna uporaba tamsulozin hidroklorida s paroksetinom, močnim zaviralcem CYP2D6, povzroči povečanje AUC in C_{max} tamsulozina za faktor 1,3 oz. 1,6, vendar pa ta povečanja niso klinično pomembna.

Sočasna uporaba z drugimi α_1 -adrenergičnimi antagonisti lahko povzroči hipotenzivne učinke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Tamsulozin ni indiciran za uporabo pri ženskah.

V kratkotrajnih in dolgotrajnih študijah s tamsulozinom so opazili motnje ejakulacije. V fazi po odobritvi dovoljenja za promet so poročali o motnjah ejakulacije, retrogradni ejakulaciji in odsotnosti ejakulacije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu tamsulozina na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa se morajo bolniki zavedati, da se lahko pojavi omotičnost.

4.8 Neželeni učinki

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$, <1/10)	Občasni ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Redki ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Zelo redki (<1/10.000)	Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni živčevja	omotičnost (1.3%)	glavobol	sinkopa		
Očesni bolezni					zamegljen vid, okvara vida

Srčne bolezni		palpitacije			
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis			epistaksa
Bolezni prebavil		zaprtost, driska, slabost, bruhanje			suha usta
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus, urtikarija	angioedem	Steven-Johnsonov sindrom	multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis
Motnje reprodukcije in dojk	motnje ejakulacije, retrogradna ejakulacija, odsotnost ejakulacije			priapizem	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija			

V spremljanju po začetki trženja so med operacijo katarakte in glavkoma terapijo s tamsulosinom povezali s pojavom majhne zenice, znanim pod imenom "Medoperacijski sindrom ohlapne šarenice" (glejte tudi poglavje 4.4).

Izkušnje z zdravilom po začetku trženja.

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so poročali o atrijski fibrilaciji, aritmiji, tahikardiji in dispneji v povezavi z uporabo tamsulozina. Ker gre za spontano sporočene učinke na podlagi izkušenj po začetku trženja zdravila po vsem svetu, ni mogoče zanesljivo opredeliti pogostnosti učinkov ter vzročne zveze med tamsulozinom in temi učinki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje tamsulozina lahko povzroči resne hipotenzivne učinke. Resne hipotenzivne učinke so opazili na različnih ravneh prevelikega odmerjanja.

Zdravljenje

Če akutna hipotenzija nastopi po prevelikem odmerjanju, je treba zagotoviti kardiovaskularno podporo. S tem, da se bolnik uleže, se lahko ponovno vzpostavi normalna krvni tlak in srčni utrip. Če to ne pomaga, se lahko uporabijo sredstva za povečanje volumna, po potrebi pa tudi vazopresorna zdravila. Kontrolirati je treba ledvično funkcijo in sprejeti splošne podpirne ukrepe. Dializa verjetno ne bi pomagala, saj se tamsulozin zelo močno veže na proteine v plazmi.

Ukrepi, kot je bruhanje, so lahko koristni za zaviranje absorpcije. Če gre za velike količine, je primerno izpiranje želodca, uporabita pa se lahko aktivno oglje in osmotsko odvajalo, kot je natrijev sulfat.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti α_1 -adrenergičnih receptorjev, oznaka ATC: GO4C AO2. Pripravki, namenjeni izključno zdravljenju bolezni prostate.

Mehanizem delovanja

Tamsulozin se selektivno in kompetitivno veže na postsinaptične adrenergične receptorje α_{1A} , zlasti za podtipa α_{1A} in α_{1D} . Prostatične in uretralne gladke mišice se sprostijo.

Farmakodinamični učinki

Tamsulozin poveča največji pretok urina. Zapora se odpravi s sprostitvijo gladkih mišic v prostati in uretri, zaradi česar se izboljšajo simptomi pri motnjah praznjenja mehurja.

Izboljšajo se tudi simptomi pri motnjah shranjevanja seča, pri čemer je pomembna nestabilnost mehurja.

Ti učinki glede simptomov pri motnjah shranjevanja seča in praznjenja mehurja se pri dolgoročnem zdravljenju ohranijo. Potreba po operaciji ali kateterizaciji se močno odloži.

Antagonisti α_1 -adrenergičnih receptorjev lahko z zmanjšanjem perifernega upora znižajo krvni tlak. Pri študijah s tamsulozinom niso opazili klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka.

Pediatrična populacija

Dvojno slepo, randomizirano, s placebom nadzorovano študijo serije odmerkov so opravili pri otrocih z nevropatskim mehurjem. Skupno 161 otrok (starih 2 do 16 let) so naključno izbrali in jim dajali enega od treh odmerkov tamsulozina (majhen [0,001 do 0,002 mg/kg], srednji [0,002 do 0,004 mg/kg] in velik [0,004 do 0,008 mg/kg]) ali placebo. Primarni končni rezultat je bilo število bolnikov, pri katerih se je znižal tlak uhajanja

urina ob nestabilnosti detrusorja (LPP) na <40 cm H₂O na podlagi dveh ovrednotenj v istem dnevu. Sekundarni končni rezultati so bili: dejanska in odstotna sprememba tlaka uhajanja urina ob nestabilnosti detrusorja glede na izhodiščno vrednost, izboljšanje ali stabilizacija hidronefroze in hidrouretra ter sprememba volumna urina, pridobljenega s kateterizacijo, in število mokrenj ob kateterizaciji, kot je zapisano v dnevnikih kateterizacije. Statistično značilnih razlik med skupino, ki je prejela placebo, in katerokoli skupino, ki je prejela enega od treh odmerkov tamsulozina, niso ugotovili niti v zvezi s primarnim končnim rezultatom niti v zvezi s katerikoli sekundarnim končnim rezultatom. Pri nobeni velikosti odmerka niso opazili učinka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tamsulozin se iz črevesja absorbira in njegova in je skoraj v celoti biološko razpoložljiv.

Absorpcija tamsulozina se zmanjša po nedavnem obroku. Enotnost absorpcije se lahko spodbuja tako, da bolnik vedno jemlje tamsulozin po istem obroku. Tamsulozin ima linearno kinetiko.

Po enkratnem odmerku tamsulozina v stanju nasičenosti so ravni tamsulozina v plazmi najvišje po približno 6 urah, v ravnotežnem stanju, ki pri večkratnem odmerjanju nastopi 5. dan, je vrednost C_{max} pri bolnikih za približno dve tretjini višja od vrednosti, dosežene po enkratnem odmerku. Čeprav so to opazili pri starejših bolnikih, se enaka ugotovitev pričakuje tudi pri mlajših bolnikih.

Plazemske koncentracije se znatno razlikujejo med posameznimi bolniki, in sicer tako po enkratnem odmerku kot po večkratnem odmerjanju.

Porazdelitev

Pri ljudeh se tamsulozin v 99 % veže na plazemske beljakovine. Njegov volumen porazdelitve je majhen (okoli 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Tamsulozin ima majhen učinek prvega prehoda, saj se počasi presnavlja. Večinoma je tamsulozin v plazmi prisoten v obliki nespremenjene zdravilne učinkovine, ki se presnavlja v jetrih.

Pri podganah so opazili, da je bila indukcija mikrosomskih jetrnih encimov le v manjši meri posledica uporabe tamsulozina.

Noben presnovek ni bolj aktiven kot sama zdravilna učinkovina.

Izločanje

Tamsulozin in njegovi presnovki se izločajo predvsem z urinom, kjer je približno 9 % odmerka prisotnega v obliki nespremenjene zdravilne učinkovine.

Po enkratnem odmerku tamsulozina v stanju nasičenosti oziroma v ravnotežnem stanju so pri bolnikih izmerili razpolovni čas izločanja okrog 10 oziroma 13 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti z enkratnim odmerkom in s ponavljajočimi se odmerki so opravili pri miših, podganah in psih. Poleg tega so raziskali reproduktivno toksičnost pri podganah, karcinogenost pri miših in podganah, opravili pa so tudi *in vivo* ter *in vitro* študije genotoksičnosti.

Profil splošne toksičnosti, prisoten pri velikih odmerkih tamsulozina, je skladen z znanim farmakološkim delovanjem antagonistov α_1 -adrenergičnih receptorjev.

Pri zelo velikih odmerkih je bil EKG pri psih spremenjen. Ta odziv se ne šteje za klinično pomembnega. Tamsulozin ni izkazoval relevantnih genotoksičnih lastnosti.

Poročali so o povečani pojavnosti proliferativnih sprememb mlečnih žlez pri samicah podgan in miši. Ti rezultati, ki jih verjetno sproži hiperprolaktinemija, prisotni pa so le pri velikih odmerkih, se obravnavajo kot nepomembni.

6. Farmacevtski podatki

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1) disperzija 30 odstotkov
polisorbat 80
natrijev lavrilsulfat
trietilcitrát
smukec

Ovojnica kapsul

želatina
indigo karmin (E 132)
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)
črni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini.
Vsebniki: Plastenka naj bo tesno zaprta.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PE/PVDC/aluminij pretisni omoti pakirani v kartonaste škatle in vsebniki iz HDPE s PP za otroke varno zaporko, ki vsebujejo 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 200 kapsul s prirejenim sproščanjem.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01488/001-022 - Tamsulozin Synthon 0,4 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06.12.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 29.04.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.01.2021