

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

### **1. IME ZDRAVILA**

Tamsulozin Lek 0,4 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena kapsula vsebuje 0,4 mg tamsulozinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

Oranžna/olivno zelena kapsula. Kapsule vsebujejo bele do skoraj 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**

Bolnik naj vzame eno kapsulo na dan po zajtrku ali po prvem dnevnem obroku. Kapsulo mora pogoltniti celo s kozarcem vode ter biti v tem času v stoječem ali sedečem položaju (ne sme ležati). Kapsul se ne sme lomiti ali odpirati, ker to lahko vpliva na sproščanje dolgodelujoče zdravilne učinkovine.

#### Pediatrična populacija

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

Pri ledvični okvari ni potrebno prilagajanje odmerka. Pri bolnikih z blagim do zmernim okvarjenim delovanjem jeter ni potrebno prilagajanje odmerka (glejte tudi poglavje 4.3).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na tamsulozin, vključno z angioedemom, povzročenim z zdravilom ali na katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Že prej opažena ortostatska hipotenzija (ortostatska hipotenzija v anamnezi). Močno oslABLJENO delovanje jeter.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Kot pri ostalih zaviralcih alfa 1-adenoreceptorjev, lahko tudi pri uporabi tamsulozina pride do padca krvnega tlaka, kar lahko v redkih primerih povzroči omedlevico. Če se začnejo pojavljati prvi simptomi ortostatske hipotenzije (omotičnost, šibkost), naj se bolnik usede ali uleže, dokler simptomi ne minejo.

Pred začetkom zdravljenja s tamsulozinom je bolnika potrebno pregledati, da izključimo prisotnost stanj, pri katerih so simptomi podobni kot pri benigni hipertrofiji prostate. Potreben je rektalni pregled prostate ter, če je potrebno, določitev vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA) pred začetkom zdravljenja in kasneje v rednih intervalih.

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

Redko so poročali o pojavu angioedema pri uporabi tamsulozina. V primeru angioedema je potrebno zdravljenje nemudoma prekiniti, bolnika pa spremljati, dokler simptomi edema ne izginejo. Tamsulozina ne smemo ponovno uvesti.

Pri nekaterih bolnikih, ki trenutno dobivajo ali so predhodno dobivali tamsulozin, so med operacijo sive mreže in glavkoma opazili medoperacijski sindrom ohlapne šarenice" (IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome, različica sindroma zožene zenice). IFIS lahko vodi do večjih zapletov med operacijo in po njej. Ni priporočljivo, da se bolnik začne zdraviti s tamsulozinom, če je naročen na operacijo sive mreže ali glavkoma.

Koristna bi bila prekinitve zdravljenja s tamsulozinom 1 do 2 tedna pred operacijo sive mreže ali glavkoma, vendar korist prenehanja zdravljenja pred

operacijo sive mreže še ni dokazana. O pojavu IFIS so poročali tudi pri bolnikih, ki so prenehali jemati tamsulozin za daljše obdobje pred operacijo katarakte.

V času priprav na operacijo naj bi kirurgi in skupina oftalmologov ugotovili ali se bolnik, naročen na operacijo katarakte ali glavkoma, zdravi ali je bil zdravljen s tamsulozinom, da se zagotovijo ustrezni ukrepi, če bi se med operacijo pojavil IFIS.

Tamsulozin se ne sme dajati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) pri bolnikih, ki so fenotipsko šibki presnavljalci CYP2D6.

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

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije interakcij so bile izvedene samo pri odraslih. Medsebojnega delovanja niso opazili pri sočasni uporabi tamsulozina z atenololom, enalaprilom ali teofilinom. Pri sočasni uporabi s cimetidinom pride do povečanja plazemskih koncentracij tamsulozina, medtem ko pri sočasni uporabi s furosemidom pride do zmanjšanja plazemskih koncentracij tamsulozina. Ker koncentracija tamsulozina v obeh primerih ostane znotraj območja normalnih vrednosti, odmerjanja ni potrebno spreminjati.

*In vitro* niti diazepam niti propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin in varfarin ne spremenijo proste frakcije tamsulozina v človeški plazmi. Tudi tamsulozin ne spremeni prostih frakcij diazepam, propranolola, triklormetiazida in klormadinona.

Na ravni jetrnega metabolizma v *in vitro* študijah jetrne mikrosomske frakcije niso opazili interakcij (predstavnik s citokromom P450 povezanim presnovnim encimskim sistemom), ki vključujejo amitriptilin, salbutamol, glibenklamid in finasterid.

Vendar pa lahko diklofenak in varfarin povečata hitrost izločanja tamsulozina.

Sočasna uporaba tamsulozina z močnimi zaviralci CYP3A4 lahko poveča izpostavljenost tamsulozinu. Sočasna uporaba ketokonazola (znan močan zaviralec CYP3A4) je povzročila povečanje AUC za 2,8-krat in C<sub>max</sub> za 2,2-krat.

Tamsulozin se ne sme dajati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) pri bolnikih, ki so fenotipsko šibki presnavljalci CYP2D6.

Tamsulozin je treba uporabljati previdno v kombinaciji z močnimi (npr. ketokonazol) in zmernimi zaviralci (npr. eritromicin) CYP3A4.

Sočasna uporaba tamsulozina s paroksetinom, ki je močan zaviralec CYP2D6, je povečala vrednost C<sub>max</sub> tamsulozina za 1,3-krat in AUC za 1,6-krat, vendar to povečanje ni klinično pomembno.

Pri sočasni uporabi z drugimi zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa-1 lahko pride do padca krvnega tlaka.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Tamsulozin ni namenjen zdravljenju žensk.

Ejakulacijske motnje so opazili pri kratkoročnih in dolgoročnih kliničnih študijah s tamsulozinom. O motnjah ejakulacije, retrogradni ejakulaciji in nezmožnosti ejakulacije so poročali v obdobju po prihodu zdravila na trg.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu tamsulozina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa se morajo bolniki zavedati, da tamsulozin lahko povzroči omotico.

#### 4.8 Neželeni učinki

	Pogosti (>1/100, <1/10)	Občasni (>1/1.000, <1/100)	Redki (>1/10.000, <1/1.000)	Zelo redki (<1/10.000)	Neznana pogostnost
<b>Bolezni živčevja</b>	omotica (1,3%)	glavobol	sinkopa		
<b>Očesne bolezni</b>					zamegljen vid*, poslabšanje vida*
<b>Srčne bolezni</b>		palpitacije			
<b>Žilne bolezni</b>		ortostatska hipotenzija			

<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		rinitis			epistaksa*
<b>Bolezni prebavil</b>		zaprtost, driska, slabost, bruhanje			suha usta*
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj, pruritus, urtikarija	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom	multiformni eritem*, eksfoliativni dermatitis*
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	motnje ejakulacije, vključno z retrogradno ejakulacijo in nezmožnost ejakulacije			priapizem	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		astenija			

\*opaženo v obdobju po prihodu zdravila na trg

Med spremljanjem v obdobju po prihodu zdravila na trg, so z uporabo tamsulozina povezali pojav zožene zenice, znan kot medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (IFIS), ki se lahko pojavi med operacijo sive mrežnice ali glavkoma (glejte tudi poglavje 4.4).

Izkušnje v obdobju po prihodu zdravila na trg: poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so v povezavi z uporabo tamsulozina poročali o atrijski fibrilaciji, aritmiji, tahikardiji in dispneji. Ker gre za spontana poročila iz svetovne baze podatkov o izkušnjah v obdobju po prihodu zdravila na trg, ne moremo zanesljivo določiti pogostnosti teh učinkov in povezave tamsulozina pri njihovem razvoju.

#### **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 zahteva, da poročajo

o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

##### Simptomi

Poročali so o akutnem prevelikem odmerjanju s 5 mg tamsulozinijevega klorida. Opazili so akutno hipotenzijo (sistolični krvni tlak 70 mm Hg), bruhanje in drisko. Zdravili so jih z nadomeščanjem tekočine in bolnik je bil lahko odpuščen isti dan.

##### Zdravljenje

V primeru pojava akutne hipotenzije po prevelikem odmerku, je treba nuditi kardiovaskularno podporo. Krvni tlak in srčni utrip se lahko povrneta na normalno vrednost, če bolnika damo v ležeči položaj. Če to ne pomaga, so potrebna sredstva za povečanje volumna krvi in po potrebi vazopresorna zdravila. Spremljati je treba delovanje ledvic in uvesti splošne podporne ukrepe. Dializa verjetno ne bo pomagala, ker se tamsulozin v zelo veliki meri veže na plazemske proteine.

Z ukrepi, kot je bruhanje, lahko oviramo absorpcijo. Pri zaužitju večjih količin se lahko spere želodec in daje aktivno oglje in osmotsko odvajalo, kot je npr. natrijev sulfat.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Tamsulozin je antagonist alfa adrenergičnih receptorjev. Zdravilo se uporablja samo za zdravljenje bolezni prostate.

Oznaka ATC: G04CA02

#### Mehanizem delovanja

Tamsulozin se selektivno in kompetitivno veže na postsinaptične adrenergične receptorje  $\alpha_{1A}$ , preko katerih se sproži krčenje gladkih mišic. Po vezavi pride do relaksacije gladkih mišic prostate in sečnice.

### Farmakodinamični učinki

Tamsulozin povzroča relaksacijo gladkih mišic prostate in sečnice ter tako zmanjša obstrukcijo, kar poveča največjo hitrost pretoka urina.

Zdravilo tudi izboljša simptome draženja in obstrukcije, pri katerih ima pomembno vlogo krčenje gladkih mišic spodnjega dela urinarnega trakta.

Antagonisti alfa adrenergičnih receptorjev lahko preko zmanjšanja perifernega upora povzročijo padec krvnega tlaka. Pri bolnikih z normalnim krvnim tlakom niso v študijah s tamsulozinom opazili klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka.

V času dolgotrajnega zdravljenja se učinki zdravila na simptome zadrževanja in praznjenja ohranijo, zato se lahko operativno zdravljenje precej odloži.

### Pediatrična populacija

Pri otrocih z nevropatijo mehurja so izvedli dvojno slepo, randomizirano, s placebom nadzorovano študijo za ugotavljanje odmerka zdravila. Skupno 161 otrok (starih od 2 do 16 let), je bilo naključno izbranih in zdravljenih z 1 od 3 odmerkov tamsulozina (majhen [0,001-0,002 mg/kg], srednji [0,002-0,004 mg/kg] in velik [0,004-0,008 mg/kg]) ali s placebom. Primarna končna točka študije je bila ugotoviti število bolnikov, pri katerih se je zmanjšala točka tlaka na detruzor, pri katerem je urin začel uhajati (detrusor leak point pressure) (LPP) do <40 cm H<sub>2</sub>O, temeljila pa je na dveh vrednotenjih dnevno. Sekundarne končne točke so bile: dejanska in odstotna sprememba tlaka na detruzor ob začetku uhajanja urina, izboljšanje ali stabilizacija hidronefroze in hidrouretra, sprememb v količinah urina, dobljenih s kateterizacijo in število mokrenj v času kateterizacije kot zabeleženo v kateterizacijskih dnevnikih. Med skupino, ki je prejela placebo in katerokoli skupino, ki je prejela 1 od 3 odmerkov tamsulozina niso ugotovili statistično značilne razlike niti za primarno niti za katero koli drugo končno točko. Pri nobenem odmerku niso opazili odziva, specifičnega od odmerka.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Tamsulozin se iz črevesja hitro absorbira, njegova biološka uporabnost je skoraj popolna. Uživanje hrane pred aplikacijo zdravila upočasni njegovo absorpcijo. Enakomernost absorpcije lahko zagotovimo tako, da tamsulozin vedno vzamemo po zajtrku.

Tamsulozin ima linearno kinetiko.

Največje plazemske koncentracije so dosežene približno 6 ur po enkratnem odmerku zdravila Tamsulozin Lek, vzetega na poln želodec. Stanje dinamičnega ravnovesja dosežemo v petih dneh po aplikaciji ponavljajočih se odmerkov, ko je  $C_{max}$  pri bolnikih za okoli dve tretjini višji kot po enkratnem odmerku. Čeprav je bilo to dokazano samo pri starejših bolnikih, pa lahko enake rezultate pričakujemo tudi pri mlajših bolnikih.

Tako pri enkratnih kot tudi pri ponavljajočih se odmerkih je prisotna velika interindividualna variabilnost v plazemskih koncentracijah tamsulozina.

#### Porazdelitev

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

#### Biotransformacija

Tamsulozin ima majhen presnovni učinek prvega prehoda. Tamsulozin večinoma najdemo v plazmi v nespremenjeni obliki. Učinkovina se presnavlja v jetrih.

V študijah na podganah so pokazali, da tamsulozin le v manjši meri povzroča indukcijo mikrosomalnih jetrnih encimov.

Presnovki so manj učinkoviti in manj toksični kot sama zdravilna učinkovina.

#### Izločanje

Tamsulozin in njegovi presnovki se izločajo predvsem z urinom, približno 9 % odmerka se izloči v nespremenjeni obliki.

Razpolovna doba izločanja tamsulozina je pri bolnikih približno 10 ur (če zdravilo vzamejo po obroku), v stanju dinamičnega ravnovesja pa 13 ur.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksičnost po enkratnem odmerku in po ponavljajočih se odmerkih so preučevali pri miših, podganah in psih. Vpliv na sposobnost razmnoževanja so preučevali pri podganah, kancerogenost pri miših in podganah, genotoksičnost pa v *in vivo* in *in vitro* testih.

Običajni profil toksičnosti, ki so ga opazili pri velikih odmerkih tamsulozina, je enak farmakološkemu učinku, ki je povezan z antagonisti alfa adrenergičnih receptorjev. Pri zelo velikih odmerkih so pri psih opazili spremembe v EKG. Vendar pa domnevajo, da to nima posebnega kliničnega pomena. Pri tamsulozinu niso našli nobenih izrazitih genotoksičnih lastnosti.



Pri izpostavljenosti tamsulozinu so pri samicah podgan in miši opazili večje proliferativne spremembe v mlečnih žlezah. To dejstvo je verjetno posredno povezano s hiperprolaktinemijo ter se pojavlja samo pri jemanju velikih odmerkov, zato se šteje za klinično nepomembno.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza  
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1)  
polisorbat 80  
natrijev lavrilsulfat  
trietilcitrat  
smukec

#### Ovojnica kapsule

želatina  
indigotin (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

36 mesecev

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini.  
Vsebniki za kapsule: Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonaste škatle po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 200 kapsul s podaljšanim sproščanjem v PVC/PE/PVDC/aluminijastih pretisnih ometih.  
HDPE vsebniki z za otroke varno PP zaporko po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 200 kapsul s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovenija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/06/01489/001-022

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. 02. 2006  
Datum zadnjega podaljšanja: 24.04.2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.10.2015