

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TAMLOS 0,4 mg trde kapsule s prirejenim 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

trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Trde želatinske kapsule velikosti št. 2 z oranžnim telesom in pokrovčkom olivne barve. Kapsula vsebuje bele do skoraj bele pelete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomi spodnjega dela sečil, povezani z benigno hiperplazijo prostate (BHP).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena kapsula na dan po zajtrku ali po prvem dnevnem obroku.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri okvari ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Primernih indikacij za uporabo tamsulozinijevega klorida pri otrocih ni.

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

Način uporabe

za peroralno uporabo

Kapsulo je treba pogoltniti celo in se je ne sme gristi ali žvečiti, ker bi to vplivalo na prirejeno sproščanje učinkovine.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, vključno z zdravilom povzročenim angioedemom, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ortostatska hipotenzija v anamnezi.
- Huda jetrna insuficienca.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem z zdravilom TAMLOS se lahko, tako kot pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev α_1 , pri posameznih bolnikih pojavi znižanje krvnega tlaka, ki ima redko za posledico sinkopo. Ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (omotica, slabost) se mora bolnik usesti ali uleči, dokler simptomi ne izginejo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TAMLOS je treba bolnika pregledati, da izključimo prisotnost drugih bolezni, ki lahko povzročijo enake simptome kot benigna hiperplazija prostate. Pred in v rednih presledkih med zdravljenjem je treba opraviti digitalni rektalni pregled prostate in po potrebi določiti za prostato specifični antigen (PSA).

Zdravljenju bolnikov s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 10 ml/min) je treba pristopiti previdno, saj zdravila pri teh bolnikih niso preskušali.

Pri nekaterih bolnikih, ki so pred operacijo sive mreže in glavkoma prejeli tamsulozinijev klorid, se lahko med operacijo pojavi oblika sindroma majhne zenice, t. i. ohlapna šarenica (IFIS – *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*). IFIS lahko poveča tveganje za očesne komplikacije med in po operaciji.

Prenehanje jemanja tamsulozinijevega klorida 1–2 tedna pred operacijo sive mreže ali glavkoma bi lahko bilo koristno, vendar pa koristnost prekinitve zdravljenja ni bila dokazana. Pojav IFIS so prav tako opazili pri bolnikih, ki so prenehali z jemanjem tamsulozina v daljšem obdobju pred operacijo.

Začetek zdravljenja s tamsulozinijevim kloridom pri bolnikih z načrtovano operacijo sive mreže ali glavkoma ni priporočljiv. Pri predoperativnem pregledu sive mreže ali glavkoma morajo kirurgi in oftalmologi ugotoviti, če se je bolnik, napoten na operacijo sive mreže ali glavkoma, v preteklosti zdravil ali se še vedno zdravi s tamsulozinom, da lahko zagotovijo izvedbo ustreznih ukrepov, če se med operacijo pojavi IFIS.

Pri bolnikih, ki fenotipsko slabo presnavljajo preko CYP2D6, tamsulozinijevega klorida ne smemo dajati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol).

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Pri sočasnem jemanju tamsulozinijevega klorida z atenololom, enalaprilom ali teofilinom niso opazili medsebojnega delovanja.

Sočasna uporaba cimetidina povzroči dvig, sočasna uporaba furosevida pa padec plazemske koncentracije tamsulozina, vendar koncentracije ostanejo v normalnem razponu, zato odmerjanja ni treba spreminjati.

In vitro 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 diazepam, propranolola, triklormetiazida in klormadinona.

Diklofenak in varfarin lahko povečata hitrost izločanja tamsulozina.

Sočasno jemanje tamsulozinijevega klorida z močnimi zaviralci CYP3A4 lahko vodi do povečane izpostavljenosti tamsulozinijevemu kloridu. Sočasno jemanje s ketokonazolom (znan močan zaviralec CYP3A4) je povzročilo povečanje AUC tamsulozinijevega klorida za 2,8-krat in C_{max} za 2,2-krat.

Bolniki, ki fenotipsko slabo presnavljajo preko CYP2D6, tamsulozinijevega klorida ne smejo jemati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol).

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

Sočasno jemanje tamsulozinijevega klorida in paroksetina, močnega zaviralca CYP2D6, je povzročilo povečanje C_{max} tamsulozina za 1,3-krat in AUC za 1,6-krat, vendar se ta zvišanja smatrajo kot klinično nepomembna.

Sočasna uporaba z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 lahko vodi do hipotenzivnih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo TAMLOS ni indicirano za uporabo pri ženskah.

V kratkotrajnih in dolgotrajnih kliničnih študijah s tamsulozinom so opazili motnje ejakulacije. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih motnje ejakulacije, retrogradni ejakulaciji in nezmožnosti ejakulacije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni podatkov glede vpliva zdravila TAMLOS na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa se morajo bolniki zavedati, da se lahko pojavijo zamegljen vid, omotica in sinkopa.

4.8 Neželeni učinki

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni živčevja	omotica (1,3 %)	glavobol	sinkopa		
Očesne bolezni					zamegljen vid*, motnje vida*

Srčne bolezni		palpitacije			
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis			epistaksa*
Bolezni prebavil		zaprtje, driska, navzea, bruhanje			suha usta*
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus, koprivnica	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom	multiformni eritem*, eksfoliativni dermatitis*
Motnje reprodukcije in dojk	motnje ejakulacije, vključno z retrogradno ejakulacijo in nezmožnostjo ejakulacije			priapizem	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija			

*opaženo v obdobju trženja

Med spremljanjem v obdobju trženja so ugotovili, da se pri operaciji sive mrežnice in glavkoma pojavi stanje majhne zenice, poznano kot IFIS, kar povezujejo z zdravljenjem s tamsulozinom (glejte tudi poglavje 4.4).

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

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 tamsulozinijevega klorida lahko povzroči hude hipotenzivne učinke. Hude hipotenzivne učinke so opazili pri različnih količinah prekomernih odmerkov.

Zdravljenje

V primeru akutne hipotenzije po prevelikem odmerjanju je treba nuditi srčno-žilno podporo. Krvni tlak in srčni utrip se lahko povrneta na normalne vrednosti, če bolnika damo v ležeč položaj. Če to ne pomaga, je treba dati sredstva za povečanje volumna in po potrebi vazopresorna zdravila.

Spremljati je treba delovanje ledvic in nuditi splošne podpirne ukrepe.

Dializa verjetno ne bo imela učinka, ker se tamsulozin v zelo veliki meri veže na beljakovine v plazmi.

Z ukrepi, kot je bruhanje, lahko oviramo (upočasimo) absorpcijo. Pri zaužitju večjih količin se lahko uporabi izpiranje želodca in da aktivno oglje in osmotsko odvajalo, npr. natrijev sulfat.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate, antagonist adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: G04CA02

Mehanizem delovanja

Tamsulozin se selektivno in kompetitivno veže na postsinaptične receptorje α_1 , predvsem na podtipe α_{1A} in α_{1D} , kar sprosti gladko mišičje v prostati in uretri.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo TAMLOS poveča največji pretok urina. S sproščanjem gladkega mišičja zmanjšuje obstrukcijo v prostati in uretri in tako izboljša simptome mikcije.

Izboljša tudi iritativne simptome in obstrukcijo, pri katerih igra pomembno vlogo nestabilnost sečnega mehurja.

Učinki na shranjevanje urina in mikcijo se ohranijo tudi pri dolgotrajnem zdravljenju. Potreba po operaciji ali katetrizaciji se pomembno odloži.

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

Pediatrična populacija

Pri otrocih z nevrološkim mehurjem so izvedli dvojno slepo, randomizirano, s placebom nadzorovano študijo različnih odmerkov. Skupno 161 otrok (starih med 2 in 16 let), ki so jih randomizirali v skupine in zdravili z enim 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 placebom. Primarni cilj študije je bilo ugotoviti število bolnikov, ki se jim je detruzorski tlak uhajanja (LPP – *Leak Point Pressure*) znižal pod 40 cm H₂O, na osnovi dveh vrednotenj v enem dnevu. Sekundarni cilji so bili: dejanska in odstotna sprememba detruzorskega tlaka uhajanja glede na izhodiščno vrednost, izboljšanje ali stabilizacija hidronefroze in hidrouretra in sprememba v volumnu urina, pridobljenega s pomočjo katetrizacije, ter številu mokrenj v času katetrizacije, kot je zabeleženo v dnevnikih katetrizacije. Tako pri primarnem kot sekundarnih ciljih

študija ni pokazala nobenih statistično pomembnih razlik med skupino, ki je prejela placebo in 3 skupinami, ki so prejemale tamsulozin. Odziva na odmerek niso opazili pri nobenem odmerku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tamsulozinijev klorid se absorbira iz črevesja in je skoraj v celoti biološko razpoložljiv.

Nedaven obrok zmanjša absorpcijo tamsulozinijevega klorida.

Enakomernost absorpcije lahko povečamo tako, da bolnik zdravilo TAMLOS vzame vsak dan po enakem obroku.

Po enkratnem odmerku kapsul tamsulozina s prirejenim sproščanjem na poln želodec tamsulozin doseže največjo koncentracijo v plazmi po približno 6 urah. V stanju dinamičnega ravnovesja, ki je pri večkratnem odmerjanju doseženo 5. dan, je C_{max} pri bolnikih približno dve tretjini večji kot tisti, dosežen po enkratnem odmerku. Čeprav so to opazili pri starejših bolnikih, pričakujejo podobno ugotovitev tudi pri mlajših.

Med bolniki so precejšnje razlike v plazemskih koncentracijah tako pri enkratnem kot pri večkratnem odmerjanju.

Porazdelitev

Pri moških je približno 99 % tamsulozina vezanega na beljakovine v plazmi. Volumen porazdelitve je majhen (približno 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Tamsulozin ima majhen učinek prvega prehoda in se presnavlja počasi. V plazmi je prisoten predvsem v obliki nespremenjenega zdravila. Presnavlja se v jetrih.

Pri podganah so opazili le malenkostno indukcijo mikrosomalnih jetrnih encimov, povzročeno s tamsulozinom.

Rezultati *in vitro* študij kažejo, da sta v presnovo vključena CYP3A4 in tudi CYP2D6, z možnim manjšim prispevkom presnove tamsulozinijevega klorida preko drugih izoencimov CPY. Zaviranje encimov CYP3A4 in CYP2D6, ki presnavljata zdravila, lahko povzroči povečano izpostavljenost tamsulozinijevemu kloridu (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Noben od presnovkov ni aktivnejši od originalne učinkovine.

Izločanje

Tamsulozin in njegovi presnovki se v glavnem izločajo z urinom, pri čemer se približno 9 % odmerka izloči v obliki nespremenjenega zdravila.

Po enkratnem odmerku kapsul tamsulozina s prirejenim sproščanjem na poln želodec in v stanju dinamičnega ravnovesja so pri bolnikih izmerili razpolovni čas izločanja približno 10 ur oziroma 13 ur.

Linearnost/nelinearnost

Tamsulozin kaže linearno kinetiko.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri enkratnem in pri ponavljajočih odmerkih so izvedli na miših, podganah in psih. Poleg tega so na podganah izvedli študije škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja, pri miših in podganah pa študije kancerogenosti ter *in vivo* in *in vitro* študije genotoksičnosti.

Splošen profil toksičnosti, ki so ga ugotovili pri velikih odmerkih tamsulozina, je skladen z znanim farmakološkim učinkom antagonistov adrenergičnih receptorjev α_1 .

Pri zelo velikih odmerkih so ugotovili spremenjen EKG pri psih. Ta sprememba se smatra kot klinično nepomembna. Tamsulozin ni pokazal genotoksičnih lastnosti.

Poročali so o povečani incidenci proliferativnih sprememb v mlečnih žlezah pri samicah podgan in miši. Te spremembe, ki so verjetno posledica hiperprolaktinemije in so se pojavile samo pri velikih odmerkih, se smatrajo kot nepomembne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza (E460)

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata 1:1, ki vsebuje:

polisorbat 80 (E433)

natrijev lavrilsulfat

trietilcitrat

smukec

Ovojnica kapsule:

rdeči železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

indigotin (E132)

črni železov oksid (E172)

želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapsule so pakirane v pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/Al, vsak pretisni omot pa vsebuje 10 kapsul.

Kartonska škatla vsebuje 30 kapsul (3 pretisne omote) ali 100 kapsul (10 pretisnih omotov) in navodilo za uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02338/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 6. 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 25.10.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 8. 2021