

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Morvesin 0,4 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

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

Ena trda kapsula vsebuje 0,4 mg tamsulozinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Svetlo zeleno-rumena kapsula. Kapsule vsebujejo bele do nežno rumenkaste pelete.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Simptomi spodnjih sečil (SSS) zaradi benigne hiperplazije prostate (BHP).

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Običajen odmerek je ena kapsula na dan po zajtrku ali po prvem dnevnem obroku. Kapsulo je treba pogoltniti celo s kozarcem vode, in sicer stoje ali sede (in ne v ležečem položaju). Kapsule se ne sme prelomiti ali odpreti, ker bi to vplivalo na sproščanje dolgo delujoče zdravilne učinkovine.

Pri slabšem delovanju ledvic ni potrebno prilagajati odmerka. Prav tako ni treba prilagajati odmerka pri blagi do zmerni insuficienci jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

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

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino tamsulozin, vključno z angioedemom, ki je posledica zdravila ali katerekoli pomožne snovi.

Ortostatska hipotenzija v anamnezi (poprejšnji obstoj ortostatske hipotenzije).

Huda jetrna okvara.

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

Zdravljenje s tamsulozinom ima lahko za posledico znižanje krvnega tlaka, kar v redkih primerih povzroči omedlevico. Ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (omotica, slabost) se mora bolnik usesti ali uleči, dokler težave ne prenehajo.

Bolnika je potrebno pred zdravljenjem s tamsulozinom pregledati in izključiti druge bolezni, ki lahko povzročijo enake znake kot benigna hiperplazija prostate. Pred začetkom zdravljenja in v rednih presledkih med zdravljenjem je treba opraviti rektalni pregled prostate in po potrebi določiti PSA (prostato specifični antigen).

Zaradi pomanjkanja kliničnih študij mora biti zdravljenje bolnikov s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 10 ml/min oziroma < 0,167 ml/s) zelo previdno.

Po zdravljenju s tamsulozinom so redko poročali o pojavu angioedema. Če se vendarle pojavi, je potrebno zdravljenje nemudoma prekiniti in spremljati bolnika, dokler edem ne izgine. Bolnik po takem dogodku ne sme več prejemati tamsulozina.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali tamsulozin ali so bili v preteklosti zdravljeni z njim, so med operacijo sive mreže in glavkoma opazili "intraoperacijski sindrom ohlapne šarenice" (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome, različica sindroma male zenice). IFIS lahko poveča komplikacije na očeh med in po operacijskem posegu.

Prekinitev zdravljenja s tamsulozinom 1–2 tedna pred operacijo sive mreže ali glavkoma je domnevno koristno, toda koristi in trajanje potrebne prekinitve zdravljenja pred operacijo sive mreže še niso ugotovili. O sindromu IFIS so poročali tudi pri bolnikih, ki so zdravljenje s tamsulozinom prekinili dalj časa pred operacijo.

Pri bolnikih, ki so naročeni na operacijo sive mreže ali glavkoma, ni priporočljivo začeti zdravljenja s tamsulozinom. Kirurg in zdravstvena ekipa za očne bolezni morajo med predoperativno pripravo preveriti, če bolnik, ki je predviden za operacijo sive mreže ali glavkoma, jemlje ali je jemal tamsulozin, ter se v skladu s tem ustrezno pripraviti na morebitno odpravo IFIS-a med operacijo.

Pri bolnikih, ki imajo fenotipsko slabo presnovo s CYP2D6, tamsulozinijevega klorida ne smemo dajati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4.

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

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

Študije interakcij so bile izvedene samo pri odraslih.

Pri sočasnem jemanju tamsulozina z atenololom, enalaprilom ali teofilinom niso opazili medsebojnega delovanja. Sočasno jemanje cimetidina povzroči zvišanje

plazemskih koncentracij tamsulozina, sočasno jemanje furosevida pa njihovo znižanje. Ker pa koncentracije ostanejo v normalnem razponu, odmerjanja ni potrebno spreminjati.

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

Diklofenak in varfarin lahko povečata stopnjo izločanja tamsulozina.

Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida z močnimi zaviralci CYP3A4 lahko povzroči povečano izpostavljenost tamsulozinijevemu kloridu. Sočasna uporaba ketokonazola (znan močan zaviralec CYP3A4) je povzročila povečanje AUC tamsulozinijevega klorida za 2,8-krat in Cmax za 2,2-krat.

Tamsulozinijevega klorida se ne sme uporabljati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih, pri katerih CYP2D6 fenotipsko presnavlja šibkeje.

Tamsulozinijev klorid je treba uporabljati previdno v kombinaciji z močnimi in zmerni zaviralci CYP3A4.

Pri sočasni uporabi tamsulozinijevega klorida in paroksetina, ki je močan zaviralec CYP2D6, se je vrednost Cmax tamsulozina povečala 1,3-krat in AUC 1,6-krat, vendar tako povečanje ni klinično pomembno.

Pri sočasni uporabi tamsulozina z drugim zaviralcem adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$  lahko pride do znižanja 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 fazi po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Študij o vplivu tamsulozina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Kljub temu se mora bolnik zavedati dejstva, da se lahko pojavi omotica.

#### 4.8 Neželeni učinki

	Pogosti (> 1/100, <	Občasni (> 1/1000,	Redki (> 1/10.000,	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana pogostnost
--	------------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------------	-----------------------

	1/10)	< 1/100)	< 1/1000)		
<b>Bolezni živčevja</b>	omotica	glavobol	sinkopa		
<b>Očesne bolezni</b>					zamegljen vid, poslabšanje vida
<b>Bolezni srca</b>		palpitacije			
<b>Žilne bolezni</b>		ortostatska hipotenzija			
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		rinitis			epistaksa
<b>Bolezni prebavil</b>		zaprtje, driska, navzea, bruhanje			suha usta
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaji, pruritis, koprivnica	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom	multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	težave z ejakulacijo, retrogradna ejakulacija in nezmožnost ejakulacije			priapizem	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		astenija			

Med postmarketinškim nadzorom je bil pojav male zenice, poznan kot intraoperativni sindrom ohlapne šarenice (IFIS), med operacijo sive mrežnice in glavkoma povezan z zdravljenjem s tamsulozinom (glejte poglavje 4.4).

Postmarketinške izkušnje: poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov so v povezavi z uporabo tamsulozina, poročali še o pojavu atrijske fibrilacije, aritmije, tahikardije in dispneje. Pri spontanem poročanju teh neželenih učinkov, ki so rezultat svetovnih postmarketinških izkušenj, ni mogoče z zanesljivostjo določiti njihove pogostnosti in vloge tamsulozina v povzročitvi le-teh.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

##### Simptomi

JAZMP-IB/027-22.05.2015

Preveliko odmerjanje tamsulozinijevega klorida lahko povzroči močne hipotenzivne učinke. Močne hipotenzivne učinke so opazili pri različnih jakostih prevelikega odmerjanja.

### **Zdravljenje**

V primeru akutne hipotenzije, ki nastane po prevelikem odmerjanju, moramo poskrbeti za kardiovaskularno podporo. Krvni tlak in pulz se lahko povrneta na normalo, če bolnika položimo v ležeči položaj. Če to ne pomaga, je potrebno uporabiti zdravila za povečanje volumna in če je potrebno vazopresorna zdravila. Spremljati je treba delovanje ledvic in nuditi splošne ukrepe podpore. Malo je verjetno, da bi bila dializa učinkovita, ker je tamsulozin zelo močno vezan na plazemske proteine.

Absorpcijo lahko zmanjšamo z ukrepi kot je npr. bruhanje. Kadar so bile zaužite velike količine zdravila, je treba bolniku sprati želodec, dati aktivno oglje in ozmotsko odvajalo, na primer natrijev sulfat.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antagonist adrenergičnih receptorjev  $\alpha_{1A}$ .

Oznaka ATC: G04CA02

Zdravilo se uporablja samo za zdravljenje bolezni prostate.

#### **Mehanizem delovanja**

Tamsulozin se veže selektivno in kompetitivno na postsinaptične adrenergične receptorje  $\alpha_{1A}$ . S tem povzroči sprostitev gladkih mišic ter tako sprosti gladke mišice prostate in uretre.

#### **Farmakodinamični učinki**

Tamsulozin poveča največji pretok urina, s tem ko zmanjšuje obstrukcijo s sproščanjem gladkega mišičja v prostati in uretri.

Poboljša tudi iritativne simptome in obstrukcijo, pri katerih igra krčenje gladkega mišičja v spodnjem urinarnem traktu veliko vlogo.

Zaviralci alfa lahko znižajo krvni tlak z zmanjšanjem perifernega upora. Pri študijah s tamsulozinom pri normotenzivnih bolnikih niso opazili klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka.

Njegova učinkovitost pri motnjah shranjevanja urina in mikcijskih težavah se ohrani tudi pri dolgotrajnem zdravljenju, zato se potreba po kirurškem zdravljenju signifikatno zmanjša.

#### **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 randomiziranih 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 katerokoli drugo končno točko. Pri nobenem odmerku niso opazili odziva, specifičnega od odmerka.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Tamsulozin se hitro absorbira iz črevesja in je skoraj popolnoma biorazpoložljiv. Absorpcija se zmanjša, če je bila neposredno pred uporabo zdravila zaužita hrana. Da bi zagotovili enakomerno absorpcijo, morajo bolniki tamsulozin jemati vedno po zajtrku.

Kinetika tamsulozina je linearna.

Maksimalne koncentracije v plazmi so dosežene po približno 6 urah po zaužitju enkratnega odmerka tamsulozina po obroku. Stanje ravnotežja je doseženo v petih dneh jemanja večjih odmerkov. V stanju ravnotežja je C<sub>max</sub> pri bolnikih za dve tretjini večji kot po enkratnem odmerku. Čeprav je bilo to ugotovljeno le pri starejših osebah, lahko pričakujemo podobno tudi pri mlajših.

Med bolniki obstaja znatna razlika v koncentraciji tamsulozina v plazmi, tako po enkratnem kot po večkratnem odmerjanju.

### Porazdelitev

Približno 99 % tamsulozina se veže na beljakovine v plazmi. Volumen porazdelitve je majhen (približno 0,2 l/kg).

### Biotransformacija

Tamsulozin ima majhen učinek prvega prehoda. V plazmi je prisoten v glavnem v nespremenjeni obliki. Presnavlja se v jetrih.

Pri podganah so pri tamsulozinu opazili le malenkostno indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov.

*In vitro* rezultati kažejo, da tudi CYP3A4 in CYP2D6 sodelujeta pri presnovi tamsulozinijevega klorida, manj pa pri presnovi sodelujejo drugi CYP izoencimi. Zaviranje metabolizirajočih encimov CYP3A4 in CYP2D6 lahko poveča izpostavljenost tamsulozinijevemu kloridu (glejte poglavje 4.4 in 4.5).

Nobeden od presnovkov ni učinkovitejši kot je sama zdravilna učinkovina.

#### Izločanje

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

Razpolovni čas izločanja tamsulozina je približno 10 ur (zaužit po obroku) in 13 ur v stanju ravnotežja.

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

Študije toksičnosti po enkratnem in po večkratnih odmerkih so bile narejene na miših, podganah in psih. Poleg tega so bile narejene pri podganah študije toksičnosti reprodukcije, pri miših in podganah študije kancerogenosti ter *in vitro* in *in vivo* študije genotoksičnosti.

Splošen profil toksičnosti, ki so ga ugotovili pri velikih odmerkih tamsulozina, je podoben poznanim farmakološkim učinkom antagonistov adrenergičnih zaviralcev alfa.

Pri zelo velikih odmerkih so ugotovili spremenjen EKG pri psih. Ta sprememba klinično ni pomembna. Tamsulozin ni pokazal genotoksičnih lastnosti.

Poročali so o povečani incidenci proliferativnih sprememb v mlečnih žlezah pri podganjih in pri mišjih samičkah, ki so bile izpostavljene tamsulozinu. Te spremembe, ki verjetno nastanejo zaradi hiperprolaktinemije in se pojavijo samo pri velikih odmerkih, klinično niso pomembne.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza (E460),  
poliakrilat,  
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata 1:1,  
polisorbat 80 (E433),  
natrijev lavrilsulfat,  
smukec (E553b),  
koloidni brezvodni silicijev dioksid.

#### Kapsula:

želatina (E441),  
modro V (E131),  
titanov dioksid (E171),  
rumeni železov oksid (E172),  
rdeči železov oksid (E172),  
črni železov oksid (E172).

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot PVDC/TE/PVC//Al.

Velikosti pakiranj:

10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 in 100 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

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

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

H/08/01061/001-009

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

Datum prve odobritve: 29.01.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 06.03.2013

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

22.05.2015