

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

OMNIC OCAS 0,4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 0,4 mg tamsulozinijevega klorida, kar ustreza 0,37 mg tamsulozina,

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6. 1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Tableta je okrogla, bikonveksna, rumena, s premerom približno 9 mm in z vtisnjeno številko '04'.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Simptomi spodnjega dela sečil pri benigni hipertrofiji prostate (BHP).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Peroralna uporaba. Priporočen odmerek je 1 tableta na dan.

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni potrebno prilagajati.

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni potrebno prilagajati (glejte tudi poglavje 4.3).

##### *Pediatrična populacija*

Ni ustreznih navedb za uporabo zdravila Omnic Ocas pri otrocih.

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

##### Način uporabe

Zdravilo Omnic Ocas se lahko jemlje neodvisno od obroka z nizko vsebnostjo maščob. Obseg absorpcije se poveča pri obrokih z visoko vsebnostjo maščob v primerjavi z absorpcijo na tešče (glejte poglavje 5.2).

Priporočljivo je, da se tableta vzame vsak dan ob istem času.

Tableto je treba pogoltniti celo in se je ne sme gristi ali žvečiti, ker bi to preprečilo podaljšano sproščanje zdravilne učinkovine.

#### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost (vključno z zdravilom povzročenim angioedemom) za zdravilno učinkovino tamsulozin ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ortostatska hipotenzija v anamnezi.

Huda jetrna okvara.

Tamsulozin se ne sme uporabljati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4, kot je npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.5).

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

Med zdravljenjem z zdravilom Omnic Ocas se lahko, tako kot pri vseh antagonistih adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$ , pojavi pri posameznih bolnikih znižanje krvnega tlaka. Posledica tega je redko lahko tudi sinkopa. Ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (vrtoглаvica, slabost) se mora bolnik uvesti ali uleči, dokler težave ne prenehajo.

Pred zdravljenjem z zdravilom Omnic Ocas je treba izključiti prisotnost drugih bolezni, ki lahko povzročijo enake simptome kot benigna hipertrofija prostate. Pred in v rednih presledkih med zdravljenjem je treba opraviti digitalni rektalni pregled prostate in po potrebi tudi določiti za prostato specifični antigen (PSA).

Zdravljenje bolnikov s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek  $< 0,17$  ml/s) mora biti zaradi pomanjkanja izkušenj zelo previdno.

Pri nekaterih bolnikih, ki so pred operacijo sive mreže in glavkoma jemali tamsulozin, se lahko med operacijo pojavi oblika sindroma majhne zenice, tako imenovana ohlapna šarenica (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrom), kar lahko poveča tveganje za očesne komplikacije med in po operaciji.

Prenehanje jemanja tamsulozina 1–2 tedna pred operacijo sive mreže ali glavkoma bi lahko bilo koristno, vendar pa koristnost prekinitve jemanja tamsulozina ni bila dokazana. Pojav ohlapne šarenice je bil prav tako opažen pri bolnikih, ki so prenehali z jemanjem tamsulozina v daljšem obdobju pred operacijo.

Začetek zdravljenja s tamsulozinom pri bolnikih, ki imajo načrtovano operacijo sive mreže ali glavkoma, ni priporočljivo.

Pri predoperativnem pregledu sive mreže ali glavkoma mora zdravnik ugotoviti, če se je bolnik v preteklosti zdravil ali se še vedno zdravi s tamsulozinom, da pripravi potrebne ukrepe, če se med operacijo pojavi IFIS.

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).

V kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A4, kot je npr. eritromicin, je potrebno tamsulozin jemati previdno.

Možno je, da se ostanki tablet pojavijo v blatu.

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

Interakcijske študije so bile izvedene samo pri odraslih osebah.

Pri sočasnem jemanju zdravila Omnic Ocas z atenololom, enalaprilom ali teofilinom niso opazili medsebojnega delovanja.

Sočasno jemanje cimetidina povzroči dvig plazemskih koncentracij tamsulozina, jemanje furosemida pa padec, vendar koncentracije ostanejo v normalnem razponu, tako da odmerjanja ni potrebno spreminjati.

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

Diklofenak in varfarin lahko povečata hitrost izločanja tamsulozina.

Sočasno jemanje tamsulozina z močnimi zaviralci CYP3A4 lahko vodi do povečane izpostavljenosti tamsulozinu. Sočasno jemanje s ketokonazolom (znan zaviralec CYP3A4) poveča AUC tamsulozina za faktor 2.8 in C<sub>max</sub> za faktor 2.2. Zaradi težavnosti identificiranja oseb, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2D6, in možnosti znatnega povečanja izpostavljenosti tamsulozinu pri slabih presnavljalcih CYP2D6, ki so sočasno jemali tamsulozin in močne zaviralce CYP3A4, se tamsulozin ne sme dajati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4.

Pri predpisovanju tamsulozina z zmernimi zaviralci CYP3A4 je potrebna previdnost.

Sočasno zdravljenje s tamsulozinom in paroksetinom, ki je močan zaviralec CYP2D6, povzroči povišanje c<sub>max</sub> tamsulozina za faktor 1.3 in AUC za faktor 1.6, vendar ta povišanja niso klinično pomembna.

Pri sočasni uporabi tamsulozina z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$  lahko pride do hipotenzivnih učinkov.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Zdravilo Omnic Ocas ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Pri kratkotrajnih in dolgotrajnih kliničnih študijah s tamsulozinom so opazili motnje ejakulacije. V obdobju po odobritvi so poročali o motnjah ejakulacije, retrogradni ejakulaciji in nezmožnosti ejakulacije.

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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Kljub temu je potrebno opozoriti bolnika, da se lahko pojavi omotica.

#### **4.8 Neželeni učinki**

<b>Organski sistemi MedDRA razvrstitev</b>	<b>pogosti (&gt; 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>občasni (&gt; 1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>redki (&gt; 1/10.000, &lt; 1/1.000)</b>	<b>zelo redki (&lt; 1/10.000)</b>	<b>neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</b>
<b>Bolezni živčevja</b>	omotičnost (1,3 %)	glavobol	sinkopa		
<b>Očesne bolezni</b>					zamegljen vid* slabovidnost*
<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, navzea, bruhanje			suha usta*
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj, pruritus, koprivnica	angioedem	Stevens- Johnsonov sindrom	multiformni eritem* eksfoliativni dermatitis*
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	nenormalna ejakulacija vključno z retrogradno ejakulacijo in nezmožnostj o ejakulacije			priapizem	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		astenija			

\*opaženo v obdobju trženja

V poročilih v obdobju trženja so opazili, da se pri operaciji sive mreže in glavkoma pojavi stanje majhne zenice, pojav poznan kot ohlapna šarenica (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrom), ki se povezuje s terapijo s tamsulozinom (glejte tudi poglavje 4.4).

Izkušnje v obdobju trženja kažejo, da so se poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov pojavila tudi poročila o atrijski fibrilaciji, aritmijah, tahikardiji in dispneji, povezanih z uporabo tamsulozina. Ker gre za spontana poročila iz svetovne baze podatkov o izkušnjah v obdobju trženja, ne moremo z zanesljivostjo določiti pogostnosti teh učinkov in vloge 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 se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na 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

Preveliki odmerki tamsulozina lahko povzročijo močne hipotenzivne učinke. Močne hipotenzivne učinke so opazili pri različnih količinah prekomernih odmerkov. Največji prekomerni odmerek tamsulozina, ki ga je nenamerno zaužil bolnik, je bil 12 mg. Pri bolniku je povzročil glavobol, vendar hospitalizacija ni bila potrebna.

### Zdravljenje

V primeru pojava akutne hipotenzije po prevelikem odmerku, je potrebno nuditi kardiovaskularno podporo. Krvni tlak in srčni utrip se lahko povrneta na normalno vrednost, če bolnika damo v ležeči položaj. Če to ne pomaga, je treba dati nadomestke tekočine in po potrebi vazopresorna zdravila. Spremljati je treba delovanje ledvic in nuditi splošno pomoč. Dializa verjetno ne bo imela učinka, ker se tamsulozin v zelo veliki meri veže na plazemske proteine.

Z ukrepi, kot je bruhanje, lahko oviramo (upočasnimo) absorpcijo. Pri zaužitju večjih količin se lahko spere želodec, uporabi aktivno oglje in ozmotsko odvajalo, npr. natrijev sulfat.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonist adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: G04CA02.

#### Mehanizem delovanja

Tamsulozin se veže selektivno in kompetitivno na postsinaptične receptorje  $\alpha_1$ , predvsem na receptorje  $\alpha_{1A}$ , in  $\alpha_{1D}$ , kar sprosti gladko mišičje v prostati in uretri.

#### Farmakodinamični učinki

Tamsulozin poveča največji pretok urina. Obstrukcijo zmanjšuje s sproščanjem gladkega mišičja v prostati in uretri in tako izboljša simptome mikcije.

Izboljša tudi simptome shranjevanja urina, pri katerih igra pomembno vlogo nestabilnost sečnega mehurja.

Pri simptomih shranjevanja urina in mikcije se njegova učinkovitost ohrani tudi pri dolgotrajnem zdravljenju. Potreba po kirurškem posegu ali katetrizaciji se značilno odloži.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$  lahko znižajo krvni pritisk z zmanjšanjem perifernega upora. Med zdravljenjem z zdravilom Omnic Ocas niso opazili klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka.

#### Pediatrična populacija

Pri otrocih z nevropatskim mehurjem je bila izvedena dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana klinična študija za ugotavljanje optimalnega odmerka. V študijo je bilo vključenih 161 otrok (stari med 2 in 16 let), ki so bili naključno razporejeni v skupine, ki so prejemale enega izmed treh odmerkov tamsulozina (nizek [0,001 do 0,002 mg/kg], srednji [0,002 do 0,004 mg/kg] in visok [0,004 do 0,008 mg/kg]) ali placebo. Primarni cilj študije je bilo število bolnikov, ki se jim je tlak detruzorja, pri katerem se pojavi inkontinenca urina (detrusor leak point pressure (LPP)) znižal pod 40 cm H<sub>2</sub>O, na osnovi dveh vrednotenj v enem dnevu. Sekundarni cilji so bili: določiti absolutno in relativno razliko v tlaku detruzorja, pri katerem se pojavi inkontinenca, glede na začetek študije, izboljšanje ali stabilizacija hidronefroze in hidrouretra in sprememba v volumnu

urina, ki jo dobimo s pomočjo katetrizacije in števila mokrenj v času katetrizacije, ki so bila zabeležena v katetrizacijski dnevnik. Tako pri primarnih kot sekundarnih ciljnih študijah ni pokazala nobenih statistično značilnih razlik med skupino, ki je prejela placebo in skupinami, ki so prejemale enega izmed navedenih odmerkov tamsulozina. Pri nobeni velikosti odmerkov niso ugotovili odvisnosti odziva od odmerka.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Zdravilo Omnic Ocas je tableta s podaljšanim sproščanjem z neionsko gelno oblogo. Ocas (Oral Controlled Absorption System, OCAS) formulacija zagotavlja počasno sproščanje tamsulozina z le malo nihanjem v 24-ih urah.

Tamsulozin v zdravilu Omnic Ocas se absorbira iz črevesja. Ocenjeno je, da se na tešče absorbira približno 57 % danega odmerka.

Hitrost in velikost absorpcije tamsulozina v obliki zdravila Omnic Ocas nista odvisni od obroka z nizko vsebnostjo maščob. Obseg absorpcije se poveča za 64 % (AUC) in 149 % (C<sub>max</sub>) pri obrokih z visoko vsebnostjo maščob v primerjavi z absorpcijo na tešče.

Po enkratnem odmerku zdravila Omnic Ocas na tešče doseže tamsulozin maksimalne koncentracije v plazmi po približno 6-ih urah. V stanju ravnotežja, ki se pri večkratnem odmerjanju doseže 4. dan, so koncentracije tamsulozina največje po 4- do 6-ih urah, tako na tešče kot po hrani. Največje koncentracije v plazmi se povečajo od približno 6 ng/ml po prvem odmerku na 11 ng/ml v stanju ravnotežja.

Posledica podaljšanega sproščanja zdravila Omnic Ocas so najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja tamsulozina v plazmi, do 40 % maksimalnih koncentracij, na tešče in po hrani.

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

### Porazdelitev

Pri ljudeh se tamsulozin približno v 99 % veže 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 v glavnem v nespremenjeni aktivni obliki. Presnavlja se v jetrih.

Pri podganah so po tamsulozinu opazili le malenkostno indukcijo mikrosomalnih jetrnih encimov. Zaviranje encimov CYP3A4 in CYP2D6, ki presnavljata zdravila, lahko vodi do povečane izpostavljenosti tamsulozinu (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni potrebno prilagajati

Presnovki niso učinkovitejši od originalne učinkovine.

### Izločanje

Tamsulozin in njegovi presnovki se večinoma izločajo z urinom, pri čemer se približno 4–6 % odmerka zdravila Omnic Ocas izloči v nespremenjeni obliki

Po enkratnem odmerku zdravila Omnic Ocas so izmerili razpolovni čas izločanja 19 ur, v stanju ravnotežja pa 15 ur.

### Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetika tamsulozina je linearna.

## 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 pri podganah narejene študije toksičnosti na reprodukcijo, pri miših in podganah pa študije kancerogenosti in *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 receptorjev  $\alpha_1$ .

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. Te spremembe, ki verjetno nastanejo zaradi hiperprolaktinemije in samo pri velikih odmerkih, klinično niso pomembne.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro:

makrogol 7.000.000 (vsebuje: butilhidroksitoluen (E321) in silicijev dioksid koloidni brezvodni (E551)),

makrogol 8.000,

magnezijev stearat (E572).

Obloga tablete:

makrogol 8.000,

hipromeloza (E464),

rumeni železov oksid (E172).

### **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**

Škatla s tremi pretisnimi omoti (Al/Al folija). Vsak vsebuje 10 tablet s podaljšanim sproščanjem (3x10).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravili**

Ni posebnih zahtev.

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

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

Astellas Pharma d.o.o.

Šmartinska cesta 53

1000 Ljubljana

Slovenija

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

H/99/01176/001

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

Datum prve odobritve: 7.5.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 25.3.2011

## **10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28.05.2015