

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

TANYZ ERAS 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 0,367 mg tamsulozina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Okrogle tablete bele barve, brez zareze, premera 9 mm, z vtisnjeno oznako "T9SL" na eni strani in "0,4" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena tableta na dan.

Tamsulozin se lahko jemlje neodvisno od hrane.

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni potrebno prilagajati.

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

Pediatrična populacija

Ni ustreznih indikacij za uporabo zdravila TANYZ ERAS 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

Peroralna uporaba.

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

4.3 Kontraindikacije

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- Preobčutljivost za tamsulozinijev klorid, vključno z angioedemom, ki ga povzroči zdravilo, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- ortostatska hipotenzija v anamnezi,
- huda jetrna insuficienca.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa₁ se tudi pri zdravljenju s tamsulozinom lahko v posameznih primerih zniža krvni tlak, kar lahko v redkih primerih povzroči sinkopo. Ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (omotica, šibkost) se mora bolnik usesti ali uleči, dokler ti simptomi ne izginejo.

Pred začetkom zdravljenja s tamsulozinom je za izključitev prisotnosti drugih bolezni, ki lahko povzročajo podobne simptome kot benigna hiperplazija prostate, potreben zdravniški pregled. Opraviti je treba digitalni rektalni pregled prostate in po potrebi, pred začetkom zdravljenja in kasneje v rednih presledkih, določiti vrednost PSA (prostata specifični antigen).

Pri zdravljenju bolnikov s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 10 ml/min) je potrebna previdnost, saj izkušenj z uporabo zdravila pri takšnih bolnikih ni.

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo ali so se zdravili s tamsulozinom, so med operacijo sive mreže in glavkoma ugotovili sindrom intraoperativne ohlapne šarenice (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome, različica sindroma zožene zenice). Zaradi sindroma ohlapne šarenice lahko pride do povečanja tveganja za očesne komplikacije med in po operaciji.

Prekinitve zdravljenja s tamsulozinom 1 do 2 tedna pred operacijo sive mreže ali glavkoma bi lahko bilo koristno, vendar pa koristnost prekinitve zdravljenja še ni bila dokončno ugotovljena. Pojav ohlapne šarenice je bil prav tako opažen pri bolnikih, ki so prenehali z jemanjem tamsulozina v daljšem obdobju pred operacijo.

Bolnikom, ki imajo predvideno operacijo sive mreže ali glavkoma, ne priporočamo uvedbe zdravljenja s tamsulozinom.

Očesni kirurgi in oftalmološke skupine morajo med pripravo na operacijo sive mreže ali glavkoma preveriti, če se bolniki, ki so predvideni za operacijo sive mreže ali glavkoma, zdravijo ali so se zdravili s tamsulozinom, da bi lahko pripravili vse potrebno za obvladovanje IFIS-a med operacijo.

Tamsulozinijev klorid se ne sme dajati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 bolnikom s fenotipom slabega presnavjalca s CYP2D6.

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

Možno je, da se ostanki tablete pojavijo v blatu.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Pri sočasnem jemanju tamsulozina z atenololom, enalaprilom ali teofilinom niso ugotovili medsebojnega delovanja. Sočasna uporaba cimetidina zvišuje, sočasna uporaba furosemda pa znižuje plazemske koncentracije tamsulozina. Ker koncentracija tamsulozina ostaja v normalnem obsegu, odmerjanja ni potrebno prilagajati.

In vitro niti diazepam niti propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin in varfarin ne spremenijo proste frakcije tamsulozina v humani plazmi. Prav

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

tako tamsulozin ne spremeni prostih frakcij diazepama, 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) poveča AUC tamsulozinijevega klorida za faktor 2.8 in C_{max} za faktor 2.2.

Tamsulozinijev klorid se ne sme dajati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 bolnikom s fenotipom slabega presnavjalca s CYP2D6.

Pri predpisovanju tamsulozinijevega klorida z močnimi do zmernimi zaviralci CYP3A4 je potrebna previdnost.

Sočasno zdravljenje s tamsulozinijevim kloridom in paroksetinom, ki je močan zaviralec CYP2D6, povzroči povišanje C_{max} tamsulozina za faktor 1.3 in AUC za faktor 1.6, vendar ta povišanja niso klinično pomembna.

Sočasna uporaba z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa₁, lahko vodi do hipotenzivnih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo TANYZ ERAS ni namenjeno za uporabo pri ženskah.

V dolgoročnih in kratkoročnih kliničnih študijah s tamsulozinom so opazili motnje ejakulacije. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih motenj ejakulacije, retrogradne ejakulacije in izostanka ejakulacije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso bile izvedene. Kljub temu se morajo bolniki zavedati, da se lahko pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

Organski sistemi MedDRA razvrstitev	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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni živčevja	omotica (1,3 %)	glavobol	sinkopa		
Očesne bolezni					zamegljen vid*, poslabšanje vida*
Srčne bolezni		palpitacije			
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija			

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis			epistaksa*
Bolezni prebavil		zaprtje, driska, slabost, bruhanje			suha usta*
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, srbečica, 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

V obdobju po prihodu na trg so stanje majhne zenice med operacijo sive mreže in glavkoma, ki je poznano kot sindrom intraoperativne ohlapne šarenice (IFIS -Intraoperative Floppy Iris Syndrom), povezovali z jemanjem tamsulozina (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, aritmijah, tahikardiji in dispneji. Ker gre za spontana poročila dogodkov iz obdobja po prihodu na trg po celem svetu, ne moremo z zanesljivostjo določiti pogostosti teh dogodkov in vloge tamsulozina pri njihovem nastanku.

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

Preveliki odmerki tamsulozinijevega klorida lahko povzročijo močne hipotenzivne učinke. Močne hipotenzivne učinke so opazili pri različnih količinah prekomernih odmerkov.

Zdravljenje

V primeru akutne hipotenzije po prevelikem odmerjanju je potrebno nuditi kardiovaskularno podporo.

SmPCPIL143853_1	21.01.2020 – Updated: 21.01.2020	Page 5 of 9
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Z namestitvijo bolnika v ležeč položaj, lahko ponovno uravnamo krvni tlak in normaliziramo frekvenco srca. Če ta ukrep ne pomaga, lahko uporabimo nadomestke tekočine in po potrebi tudi vazopresorna zdravila. Spremljamo ledvično delovanje in nudimo splošno podporno zdravljenje. Dializa verjetno ne bo pomagala, ker se tamsulozin močno veže na plazemske proteine.

Z ukrepi, kot je bruhanje, lahko oviramo absorpcijo. V primeru zaužitja velikih količin zdravila bolniku lahko izperemo želodec, mu damo aktivno oglje in osmotsko odvajalo, npr. natrijev sulfat.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Tamsulozin se selektivno in kompetitivno veže na postsinaptične adrenergične receptorje alfa₁, zlasti na podtipa alfa_{1A} in alfa_{1D}, s čimer se sprosti gladko mišičje prostate in sečnice.

Farmakodinamični učinki

Tamsulozin poveča največji pretok urina. Obstrukcijo zmanjša tako, da sprošča gladke mišice v prostati in sečnici ter na ta način izboljša simptome praznjenja.

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

Ti učinki na simptome zadrževanja urina in praznjenja se ohranijo tudi pri dolgotrajnem zdravljenju. Podatki iz opazovanj kažejo, da lahko uporaba tamsulozina odloži potrebo po kirurškem posegu ali kateterizaciji.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa₁ lahko znižajo krvni tlak z zmanjševanjem perifernega upora. V raziskavah s tamsulozinom klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka niso ugotovili.

Pediatrična populacija

Pri otrocih z nevrogenim mehurjem so izvedli dvojno slepo, randomizirano raziskavo s primerjavo različnih jakosti odmerkov, ki je bila nadzorovana s placebom. Skupno število naključno izbranih otrok (starih od 2 do 16 let), je bilo 161 in te otroke so zdravili z 1 od 3 nivojev 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 s placebom. Odziv na zdravljenje je bil definiran kot primarna končna točka študije pri bolnikih, ki znižajo detruzorski tlak uhajanja urina na <40 cm H₂O na osnovi dveh vrednotenj na isti dan.

Sekundarna končna točka študije: dejanska in procentualna sprememba glede na osnovno vrednost detruzorskega tlaka uhajanja urina, izboljšanje ali stabilizacija hidronefroze in hidrouretra ter sprememba v količini urina pridobljenega pri kateterizaciji ter številu mikcij v času kateterizacije, kot je zabeleženo v dnevnikih kateterizacije. Niti pri primarnih niti pri sekundarnih končnih točkah študije niso ugotovili statistično značilnih razlik med skupino, ki je prejela placebo, in skupinami, ki so prejemale kateregakoli od 3 odmerkov tamsulozina. Pri nobenem nivoju odmerkov niso opazili nobenega odziva na odmere.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tamsulozin formulacija s podaljšanim sproščanjem zagotavlja enakomerno počasno sproščanje tamsulozina, kar omogoča ustrezno izpostavitve z le malo nihanj v času 24 ur.

Tamsulozin prejet z zdravilom TANYZ ERAS tablete s podaljšanim sproščanjem se absorbira iz črevesja. Ocenjujejo, da se pri pogojih na tešče absorbira približno 57 % danega odmerka.

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Hrana z nizko vsebnostjo maščob ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije tamsulozina, ki ga bolnik zaužije v obliki tablet tamsulozinijevega klorida s podaljšanim sproščanjem. Obseg absorpcije se poveča za 64 % (AUC) in 149 % (Cmax) pri obroku z visoko vsebnostjo maščob v primerjavi z absorpcijo na tešče.

Farmakokinetika tamsulozina je linearna.

Po enkratnem odmerku na tešče doseže tamsulozin maksimalne koncentracije v plazmi v medianem času 6 ur. V stanju dinamičnega ravnovesja, ki se pri večkratnem odmerjanju doseže do 4. dneva jemanja, so plazemske koncentracije tamsulozina največje po 4 do 6 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 dinamičnega ravnovesja.

Kot posledica karakteristik podaljšanega sproščanja tamsulozina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem znašajo najnižje koncentracije tamsulozina v plazmi do 40 % maksimalne plazemske koncentracije na tešče in po hrani. Med bolniki so precejšnje razlike v plazemskih koncentracijah tako po enkratnem kot po večkratnem odmerjanju.

Porazdelitev

Pri ljudeh se tamsulozin približno v 99 % veže na beljakovine v plazmi. Volumen porazdelitve je majhen (pribl. 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Tamsulozin ima majhen učinek prvega prehoda, ker se presnavlja počasi. Večji del se ga nahaja v plazmi kot nespremenjena učinkovina. Presnavlja se v jetrih.

Pri podganah so ugotovili, da tamsulozin povzroča komaj opazno indukcijo mikrosomalnih jetrnih encimov. In vitro študije kažejo, da se tamsulozinijev klorid presnavlja s presnovnima encimoma CYP3A4 in CYP2D6, ostali CYP izoencimi so v metabolizmu tamsulozinijevega klorida vključeni le v manjši meri. Zaviranje CYP3A4 in CYP2D6 presnovnih encimov lahko vodi do povečane izpostavljenosti tamsulozinijevemu kloridu (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Vsi presnovki imajo slabšo učinkovitost od same aktivne učinkovine.

Izločanje

Tamsulozin in njegovi presnovki se izločajo večinoma z urinom. Ocenjujejo, da se približno 4–6 % odmerka zdravila TANYZ ERAS tablete s podaljšanim sproščanjem izloča v nespremenjeni obliki.

Po enkratnem odmerku tamsulozina so izmerili razpolovni čas izločanja približno 19 ur, v stanju ravnotežja pa 15 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost po enkratnem in večkratnem dajanju so preizkušali pri miših, podganah in psih. Raziskovali so tudi reproduktivno toksičnost pri podganah, karcinogenost pri miših in podganah *in vivo* ter genotoksičnost *in vitro*.

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

Pri zelo velikih odmerkih so ugotovili spremenjen EKG pri psih, vendar sprememba ni klinično pomembna. Pri tamsulozinu niso ugotovili nobenih pomembnih genotoksičnih lastnosti.

Pri samicah miši in podgan so poročali o večji pogostosti proliferativnih sprememb mlečnih žlez. Te ugotovitve, ki so verjetno posledica hiperprolaktinemije in se pojavijo samo pri velikih odmerkih, se

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

smatrajo kot nepomembne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Notranje jedro tablete:

hipromeloza
mikrokristalna celuloza
karbomer
brezvodni koloidni silicijev dioksid
rdeči železov oksid (E172)
magnezijev stearat

Zunanji del tablete:

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
karbomer
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/Al pretisni omot: 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 in 100 tablet
PVC/Aclar/Al pretisni omot: 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 in 100 tablet
OPA/Al/PVC/Al pretisni omot: 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 in 100 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

H/11/01491/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 3. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 3. 5. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 10. 2019