

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tamsulozin Mylan 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

kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda

Oranžna/olivno zelena kapsula s črno natisnjeno oznako TSL 0,4 in črno črto na obeh koncih kapsule. Kapsule vsebujejo bele do umazano 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

Odmerjanje

Bolnik naj vzame eno kapsulo na dan po zajtrku ali po prvem dnevnem obroku.

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

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila Tamsulozin Mylan 0,4 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem pri otrocih, mlajših od 18 let niso določali. Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavju 5.1.

Način uporabe

Bolnik mora kapsulo 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 zdravilne učinkovine s podaljšanim sproščanjem.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, vključno z zdravilom povzročenim angioedemom, ali katero koli sestavino zdravila, navedeno v poglavju 6.1.
- Ortostatska hipotenzija v anamnezi.
- Huda jetrna okvara.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem s tamsulozinom se lahko, tako kot pri vseh antagonistih adrenergičnih receptorjev α_1 , pri posameznih bolnikih pojavi znižanje krvnega tlaka. Posledica tega je redko lahko tudi sinkopa. Ob

prvih znakov ortostatske hipotenzije (omotičnost, šibkost), naj se bolnik usede ali uleže, dokler simptomi ne izzvenijo.

Pred začetkom zdravljenja s tamsulozinom je potrebno izključiti 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 vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA).

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

O angioedemu so med zdravljenjem s tamsulozinom redko poročali. V primeru angioedema je potrebno zdravljenje takoj prekiniti, bolnika pa nadzorovati, dokler simptomi ne izzvenijo. Tamsulozina ni dovoljenje ponovno uvesti.

Med operacijo sive mreže so pri nekaterih bolnikih, ki so sočasno ali pred posegom prejeli tamsulozinijev klorid, zabeležili pojav sindroma ohlapne šarenice (IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome, oblika sindroma majhne zenice). Omenjeni sindrom lahko poveča tveganje za morebitne zaplete na očeh, med in po posegu.

Izkušnje kažejo, da je koristna prekinitve zdravljenja s tamsulozinijevim kloridom 1-2 tedna pred operacijo, vendar pa neposredna korist prekinitve zdravljenja pred operacijo ni potrjena. Pri bolnikih, ki so pred operacijo sive mreže za dlje časa prekinili zdravljenje s tamsulozinom, so poročali o pojavu sindroma ohlapne šarenice.

Začetek zdravljenja s tamsulozinijevim kloridom pri bolnikih, s predvideno operacijo sive mreže, ni priporočljiv. Kirurg za sivo mrežo in zdravstvena ekipa za očne bolezni morajo med predoperativno pripravo preveriti, ali bolnik, ki je predviden za operacijo sive mreže, jemlje ali je jemal tamsulozin, ter se skladno s tem ustrezno pripraviti na moreben pojav IFIS-a med posegom.

Sočasno jemanje tamsulozinijevega klorida in močnih zaviralcev CYP3A4 pri bolnikih, ki so fenotipsko šibki presnavljalci CYP2D6, ni priporočljivo.

Pri sočasnem jemanju tamsulozinijevega klorida in močnih do zmernih zaviralcev CYP3A4, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnih interakcij so izvajali le pri odraslih osebah.

Pri sočasnem jemanju tamsulozinijevega klorida z atenololom, enalaprilom ali teofilinom niso opazili medsebojnega delovanja. Sočasno jemanje tamsulozina s cimetidinom povzroči dvig plazemskih koncentracij tamsulozina, sočasno jemanje furosemda pa zmanjšanje plazemskih koncentracij tamsulozina, vendar koncentracije ostanejo v normalnem območju, zato odmerjanja ni treba prilagoditi.

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

V *in vitro* študijah na mikrosomalnih frakcijah jeter (ki predstavljajo s citokromom P450 povezani presnovni encimski sistem) niso opazili medsebojnega delovanja tamsulozina z amitriptilinom, salbutamolom, glibenklamidom ali finasteridom.

Diklofenak in varfarin lahko povečata izločanje 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.

Sočasno jemanje tamsulozinijevega klorida z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih, ki so fenotipsko slabi presnavljalci, ni priporočljivo.

Pri sočasnem jemanju tamsulozinijevega klorida z močnimi do zmernimi zaviralci CYP3A4, je potrebna previdnost.

Sočasno jemanje tamsulozinijevega klorida s paroksetinom, močnim zaviralcem CYP2D6, poveča AUC tamsulozina za faktor 1,6 in C_{max} za faktor 1,3. Omenjeni povečanja klinično nista pomembni.

Sočasna uporaba z drugimi α_1 -adrenergičnimi antagonisti lahko privede do znižanja krvnega tlaka.

4.6 Nosečnost in dojenje

Tamsulozinijev klorid ni namenjen uporabi pri ženskah.

Pri zdravljenju s tamsulozinom so v krajših in daljših kliničnih študijah poročali o motnjah ejakulacije, v obdobju trženja zdravila pa so poročali o motnjah ejakulacije, retrogradni ejakulaciji in odsotnosti ejakulacije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vpliv tamsulozina na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji ni znan. Vendar pa se morajo bolniki zavedati, da tamsulozin lahko povzroča omotičnost.

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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče določiti)
Bolezni živčevja	omotica (1,3 %)	glavobol	sinkopa		
Motnje vida					zamegljen vid, oslabitev vida
Srčne bolezni		palpitacije			
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis			epistaksa
Bolezni prebavil		zaprtost, driska, slabost, bruhanje			Suha usta
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, srbenje, urtikarija	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom	multiformni eritem, dermatitis z luščenjem kože
Motnje reprodukcije in dojk	motnje ejakulacije, zapoznela ejakulacija, odsotnost ejakulacije			priapizem	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija			

Med spremljanjem v obdobju trženja so z uporabo tamsulozina povezali primere medoperacijskega sindroma ohlapne šarenice (IFIS), različice sindroma majhne zanice, ki se je pojavil med operacijo

katarakte (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje iz obdobja trženja: poleg neželenih učinkov, navedenih v zgornji preglednici, so v povezavi z jemanjem tamsulozina poročali še o atrijski fibrilaciji, aritmiji, tahikardiji in dispneji.

Ti spontani neželeni učinki so bili poročani v okviru raziskav iz obdobja trženja, ki so potekale po celem svetu, zato pogostnosti in povezave s tamsulozinom ni mogoče 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 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

Pri prevelikem odmerjanju tamsulozinijevega klorida so poročali o možnih, od odmerka odvisnih, potencialno resnih hipotenzivnih učinkih.

Zdravljenje

V primeru akutne hipotenzije po prevelikem odmerjanju je treba zagotoviti kardiovaskularno podporo. Krvni tlak je mogoče korigirati, srčno frekvenco pa normalizirati z namestitvijo bolnika v ležeč položaj. Če to ne pomaga, se lahko uporabi ekspanderje plazme, ali po potrebi vazopresorna zdravila. Treba je spremljati delovanje ledvic in uporabiti splošne podporne ukrepe. Ni verjetno, da bi dializa koristila, ker je tamsulozin v zelo veliki meri vezan na beljakovine v plazmi.

Za preprečitev absorpcije se lahko uporabijo ukrepi, kot je sprožitev bruhanja.

Če gre za zaužitje velike količine, se lahko uporabi izpiranje želodca, aktivno oglje in osmotsko odvajalo, na primer natrijev sulfat.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa. Oznaka ATC: G04CA02

Mehanizem delovanja

Tamsulozin se selektivno in kompetitivno veže na postsinaptične adrenergične receptorje α_{1A} , preko katerih se sproži krčenje gladkih mišic in s tem 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 zmanjša simptome draženja in obstrukcije, pri katerih ima pomembno vlogo krčenje gladkih mišic spodnjega dela urinarnega trakta.

Alfaadrenergični antagonisti lahko preko zmanjšanja perifernega upora povzročajo padec krvnega tlaka. Pri bolnikih z normalnim krvnim tlakom v študijah s tamsulozinom niso 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

V dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji, v kateri je sodelovalo 161 otrok z nevropatskim mehurjem, starih od 2 do 16 let, ki so prejeli eno od treh velikosti odmerka tamsulozina ali placebo, so otroke naključno razdelili v skupine, ki so prejemale, bodisi enega od treh velikosti odmerkov tamsulozina (nizki [0,001 do 0,002 mg/kg], srednji [0,002 do 0,004 mg/kg] in visoki [0,004 do 0,008 mg/kg], ali placebo. Primarni opazovani dogodek je bilo število bolnikov, z zmanjšanim tlakom točke popustitve detruzorske mišice (LPP) na vrednost <40 cm H₂O na osnovi dveh ocenjevanj v istem dnevu. Sekundarni opazovani dogodki so bili: dejanska in procentna sprememba od izhodiščne vrednosti tlaka točke popustitve detruzorske mišice, izboljšanje ali stabilizacija hidronefroze in hidroureter ter sprememba volumna urina, dobljenega s kateterizacijo in število otrok z uhajanjem urina v času kateterizacije, skladno z zapisi v kateterizacijskih dnevnikih. Statistično pomembnih razlik med skupino, ki je prejela placebo in skupinami, ki so prejemale tamsulozin v eni od treh različnih velikosti odmerkov bodisi za primarni ali sekundarni opazovani dogodek, niso opazili. Prav tako pa niso opazili od odmerka odvisnega odziva pri nobeni od skupin, ki je prejela enega od treh velikosti odmerkov tamsulozina.

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 tamsulozina, vzetega po polnem obroku. Stanje dinamičnega ravnovesja dosežemo v petih dneh po aplikaciji ponavljajočih se odmerkov, ko je C_{max} pri bolnikih za okoli dve tretjini večji 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, kjer je približno 9 % odmerka prisotnega 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 alfa adrenergičnimi antagonisti.

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 je verjetno posredno povezano s hiperprolaktinemijo ter se pojavlja samo pri jemanju velikih odmerkov, zato se štejejo ta dejstva za nepomembna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata
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)

Črnilo

šelak
črni železov oksid (E 172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini.
Plastenka za tablete: Plastenka naj bo tesno zaprta.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonaste škatlice po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 200 kapsul s podaljšanim sproščanjem v PVC/PE/PVDC/aluminijastem pretisnem omotu.
HDPE plastenke po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 200 kapsul s podaljšanim sproščanjem in PP varnostno zaporko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1877/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 02. 02. 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 01. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.01.2014