

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Flosin 0,4 mg kapsule s prilagođenim oslobađanjem, tvrde

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 0,4 mg tamsulozinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s prilagođenim oslobađanjem, tvrda.

Narančasta / maslinastozelena kapsula. Kapsule sadržavaju bijele do bjelkaste pelete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje simptoma donjeg mokraćnog trakta (eng. *lower urinary tract symptoms*, LUTS) udruženih s benignom hiperplazijom prostate (BHP).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna kapsula na dan, uzeta nakon doručka ili prvog dnevnog obroka.

U slučaju oštećene bubrežne funkcije nije potrebno prilagođavati dozu. Dozu ne treba prilagođavati ni pri blagoj do umjerenoj jetrenoj insuficijenciji (vidjeti dio 4.3. Kontraindikacije).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne indikacije za primjenu tamsulozina u djece u pedijatrijskoj populaciji.

Sigurnost i djelotvornost tamsulozina u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

Primjena kroz usta.

Kapsula se mora progutati cijela. Kapsula se ne smije gristi niti žvakati jer to može utjecati na prilagođeno oslobađanje djelatne tvari.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, uključujući lijekom uzrokovani angioedem, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Ortostatska hipotenzija u anamnezi.

Teška jetrena insuficijencija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i pri primjeni ostalih antagonista α_1 -adrenergičkih receptora, u pojedinih bolesnika pri primjeni tamsulozina moguće je sniženje krvnog tlaka, što u rijetkim slučajevima može uzrokovati sinkopu. Pri prvim znacima ortostatske hipotenzije (omaglica, slabost), bolesnika treba posjesti ili poleći do prestanka simptoma.

Prije početka liječenja tamsulozinom bolesnika treba pregledati da bi se isključila druga stanja koja mogu uzrokovati jednake simptome kao i benigna hiperplazija prostate. Prije početka liječenja i na kontrolnim pregledima tijekom liječenja potrebno je obaviti digitorektalni pregled i, ako je potrebno, odrediti prostata-specifični antigen (PSA).

Liječenju bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) treba pristupiti vrlo oprezno jer nije ispitano djelovanje lijeka na njih.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS) uočen je za vrijeme operacije katarakte i glaukoma kod bolesnika koji su na terapiji tamsulozinom ili kod bolesnika koji su prethodno njime liječeni. IFIS može povećati rizik od komplikacija na oku tijekom i nakon operacije.

Prekid liječenja tamsulozinom 1-2 tjedna prije operacije katarakte ili glaukoma se smatra korisnim, ali korist od prekida terapije do sada nije utvrđena. IFIS je također uočen i u bolesnika koji su na dulji vremenski period prije navedenih operacija prestali uzimati tamsulozin.

Početak terapije tamsulozinom u bolesnika kojima je zakazana operacija katarakte ili glaukoma se ne preporučuje.

Tijekom preoperativne pripreme tim kirurga i oftalmologa koji će operirati bolesnika treba uzeti u obzir jesu li bolesnici kod kojih treba biti učinjena operacija katarakte ili glaukoma bili liječeni ili se liječe tamsulozinom kako bi se osigurala potrebne mjere za kontrolu IFIS-a tijekom operacije.

Tamsulozin se ne smije davati u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4 u bolesnika sa fenotipom sporog metabolizatora CYP2D6.

Tamsulozin se mora primijeniti s oprezom kada se kombinira sa snažnim i umjerenim CYP3A4 inhibitorima (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Nisu zamijećene interakcije kad se tamsulozinklorid davao istodobno s atenololom, enalaprilom ili teofilinom. Koncentracije tamsulozina u plazmi rastu tijekom istodobnog uzimanja cimetidina, a padaju tijekom istodobnog uzimanja furosevida, no one su još uvijek u prihvatljivim granicama pa doziranje nije potrebno mijenjati.

Diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin i varfarin ne mijenjaju frakciju slobodnog tamsulozina u ljudskoj plazmi *in vitro*. Također, tamsulozin ne mijenja slobodne frakcije diazepam, propranolol, triklormetiazida i klormadinona.

Međutim, diklofenak i varfarin mogu povećati brzinu eliminacije tamsulozina.

Pri istodobnoj primjeni tamsulozinklorida sa snažnim inhibitorima CYP3A4 može doći do povećane izloženosti tamsulozinkloridu. Istodobna primjena s ketokonazolom (poznati snažni inhibitor CYP3A4) rezultirala je povećanjem AUC i C_{max} tamsulozinklorida za faktor 2,8 odnosno 2,2. Tamsulozinklorid se ne smije davati u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4 bolesnicima koji imaju fenotip sporih metabolizatora CYP2D6. Tamsulozinklorid se mora koristiti s oprezom u kombinaciji sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4.

Istodobna primjena tamsulozinklorida i paroksetina, snažnog inhibitora CYP2D6, rezultirala je porastom C_{max} i AUC tamsulozina za faktor 1,3, odnosno 1,6, ali se ova povećanja ne smatraju klinički značajnima.

Pri istodobnoj primjeni tamsulozina i drugih antagonista α_1 -adrenergičkih receptora može doći do hipotenzivnih učinaka

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Tamsulozin nije namijenjen za primjenu u žena.

Primijećeni su poremećaji ejakulacije u kratkotrajnim i dugotrajnim kliničkim ispitivanjima s tamsulozinom. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi poremećaja ejakulacije, retrogradne ejakulacije i nemogućnosti ejakulacije.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja utjecaja tamsulozina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. No, bolesnik treba biti upozoren na mogućnost pojave omaglice.

4.8. Nuspojave

Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji živčanog sustava	omaglica (1,3%)	glavobolja	sinkopa		
Poremećaji oka					Zamagljen vid, oštećenje vida
Srčani poremećaji		palpitacije			
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		rinitis			epistaksa
Poremećaji probavnog sustava		konstipacija, proljev,			suha usta

		mučnina, povraćanje			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus, urtikarija	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom	multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	poremećaji ejakulacije, retrogradna ejakulacija, nemogućnost ejakulacije			prijapizam	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija			

Tijekom operacije katarakte i glaukoma može se pojaviti stanje uske pupile, poznato kao intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS), koji se povezuje s liječenjem tamsulozinom i primijećen je u poslijemarketinskim praćenjima (vidjeti također dio 4.4.).

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet: uz gore navedene nuspojave, pri uzimanju tamsulozina prijavljene su atrijska fibrilacija, aritmija, tahikardija i dispneja. Budući da je riječ o spontanim prijavama neželjenih događaja nakon stavljanja lijeka u promet iz cijelog svijeta, njihova učestalost ni povezanost s tamsulozinom ne mogu se pouzdano odrediti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje tamsulozinom može potencijalno rezultirati teškim hipotenzivnim učincima. Teški hipotenzivni učinci primijećeni su pri različitim razinama predoziranja.

Liječenje

U slučaju akutne hipotenzije nakon predoziranja potrebno je osigurati kardiovaskularnu potporu. Krvni tlak i puls mogu se vratiti u normalu tako da se bolesnika polegne. Ako to nije djelotvorno potrebno je liječenje ekspanderima volumena ili, po potrebi, vazopresorima. Treba pratiti bubrežnu funkciju i primijeniti opće potporne mjere. Dijaliza vjerojatno ne bi pomogla jer je tamsulozin u velikoj mjeri vezan na proteine plazme.

Mogu se poduzeti i mjere poput izazivanja povraćanja, da se smanji apsorpcija lijeka. Kad je riječ o velikim količinama, može se bolesniku isprati želudac, te mu dati aktivni ugljen i osmotski laksativ, poput natrijeva sulfata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje benigne hipertrofije prostate, antagonist α_1 -adrenergičkih receptora, ATK oznaka: G04CA02.

Mehanizam djelovanja

Tamsulozin se selektivno i kompetitivno veže na postsinaptičke α_{1A} -adrenergičke receptore, osobito na podtipove α_{1A} i α_{1D} . To omogućava opuštanje glatkih mišića prostate i uretre.

Farmakodinamički učinci

Tamsulozin povećava maksimalnu brzinu protoka urina. Opuštanjem glatkih mišića prostate i uretre smanjuje opstrukciju u prostati i tako olakšava mokrenje.

Ublažava i simptome zadržavanja mokraće, pri čemu nestabilnost mokraćnog mjehura ima važnu ulogu.

Učinci na simptome zadržavanja mokraće i mikcijske smetnje ostaju jednaki i tijekom dugotrajna uzimanja lijeka. Potreba za kirurškim zahvatom ili kateterizacijom značajno se odgađa.

Antagonisti α_1 -adrenergičkih receptora mogu sniziti krvni tlak smanjenjem perifernog otpora. Tijekom ispitivanja s tamsulozinom nije primijećeno klinički značajno sniženje krvnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

Dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje raspona doza provedeno je u djece s neuropatskim mokraćnim mjehurom. Randomizirano je ukupno 161 dijete (u dobi od 2 do 16 godina) i primalo jednu od tri doze tamsulozina (niska [0,001 do 0,002 mg/kg], srednja [0,002 do 0,004 mg/kg] i visoka [0,004 do 0,008 mg/kg]) ili placebo. Primarni ishod bio je broj ispitanika kod kojih se tlak pri početnom bijegu urina kod nevoljne kontrakcije detruzora (engl. *leak point pressure, LPP*) smanjio na <40 cm H₂O, i to na temelju dva mjerenja obavljena istoga dana. Sekundarni ishodi bili su: brojčana i postotna promjena tlaka pri početnom bijegu urina kod nevoljne kontrakcije detruzora, poboljšanje ili stabilizacija hidronefroze ili hidrouretera, te promjena volumena mokraće mjerena kateterizacijom i brojem nevoljnih mokrenja u vrijeme kateterizacije, navedenih u dnevnicima o kateterizaciji. Nije bilo statistički značajne razlike ni u primarnim, ni u sekundarnim ishodima između skupine koja je uzimala placebo i skupina koje su uzimale tamsulozin u bilo kojoj od tri doze. Nije bilo odgovora ovisnih o dozi ni pri jednoj od primijenjenih doza.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tamsulozin se apsorbira iz crijeva i gotovo je u potpunosti bioraspoloživ. Apsorpcija se smanjuje neposredno nakon obroka. Ravnomjernost apsorpcije može se postići tako da se tamsulozin uzima uvijek nakon istog obroka. Kinetika tamsulozina je linearna.

Maksimalne koncentracije tamsulozina u plazmi postižu se približno 6 sati nakon jednokratne doze uzete nakon obroka. U ravnotežnom stanju, koje se pri opetovanom doziranju postiže za 5 dana, C_{max} je u bolesnika za otprilike dvije trećine viša nego nakon jednokratne doze. Premda je to primijećeno u starijih bolesnika, slično možemo očekivati i u bolesnika mlađe dobi.

Među bolesnicima postoje znatne razlike u plazmatskim razinama lijeka nakon jednokratne doze, kao i nakon višekratnih doza.

Distribucija

U muškaraca se oko 99% tamsulozina veže na proteine plazme. Volumen distribucije je malen (oko 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Tamsulozin ima slab učinak prvog prolaska kroz jetru i sporo se metabolizira. Većina tamsulozina u plazmi je prisutna u obliku nepromijenjene djelatne tvari. Metabolizira se u jetri.

U štakora je tamsulozin izazvao neznatnu indukciju mikrosomskih jetrenih enzima.

In vitro rezultati ukazuju na to da su u metabolizam tamsulozina uključeni CYP3A4 i CYP2D6, s mogućim manjim utjecajem ostalih CYP izoenzima. Inhibicija CYP3A4 i CYP2D6 enzima koji metaboliziraju lijek može dovesti do povećane izloženosti tamsulozinkloridu (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Nijedan metabolit nije aktivniji od ishodišnog lijeka.

Eliminacija

Tamsulozin i njegovi metaboliti uglavnom se izlučuju mokraćom, pri čemu se 9% izlučuje u nepromijenjenom obliku.

Nakon jednokratne doze tamsulozina nakon obroka i postizanja ravnotežnog stanja, izmjereno je poluvrijeme eliminacije od 10, odnosno 13 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza provedena su na miševima, štakorima i psima. Uz to, na štakorima su provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti, na miševima i štakorima ispitivanja kancerogenosti, te *in vivo* i *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti.

Opći profil toksičnosti, određen pri velikim dozama tamsulozina, podudaran je s poznatim farmakološkim učincima antagonista α_1 -adrenergičkih receptora.

Pri vrlo velikim dozama kod pasa su uočene promjene EKG-a. Te promjene nisu ocijenjene kao klinički značajne. Tamsulozin nije pokazao genotoksična svojstva.

Postoje izvješća o povećanoj učestalosti proliferativnih promjena u mliječnim žlijezdama ženki štakora i miševa. Ti nalazi, koji su vjerojatno posljedica hiperprolaktinemije i koji su se pojavili samo pri velikim dozama, ocijenjeni su kao nevažni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

celuloza, mikrokristalična
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1)
polisorbat 80
natrijev laurilsulfat
trietilcitrat
talk

Sastav kapsule:

želatina
boja indigotin (E 132)
titanijev dioksid (E 171)

željezov oksid, žuti (E 172)
željezov oksid, crveni (E 172)
željezov oksid, crni (E 172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3 x 10) kapsula s prilagođenim oslobađanjem u PVC/PE/PVDC/Al blisteru, u kutiji
100 (10 x 10) kapsula s prilagođenim oslobađanjem u PVC/PE/PVDC/Al blisteru, u kutiji
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luksemburg
Luksemburg

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-476935618

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. listopada 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 09. studeni 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. lipnja 2021.