

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tanyz ERAS 0,4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,4 mg tamsulozinklorida, što odgovara 0,367 mg tamsulozina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Bijele, bez ureza, okrugle tablete promjera 9 mm, s otisnutim T9SL na jednoj strani i 0,4 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna tableta dnevno.

Tamsulozin se može uzimati neovisno o hrani.

Tableta se mora progutati cijela i ne smije se drobiti ili žvakati jer bi to utjecalo na produljeno oslobađanje aktivne tvari.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod oštećene funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti također dio 4.3. Kontraindikacije).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantnih indikacija za primjenu lijeka Tanyz ERAS u pedijatrijskoj populaciji.

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

Način primjene

Oralna primjena.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na tamsulozin (uključujući lijekovima inducirani angioedem) ili neku od pomoćnih

tvari navedenih u dijelu 6.1.
Ortostatska hipotenzija u anamnezi.
Teško oštećenje funkcije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U pojedinim slučajevima tijekom liječenja tamsulozinom, kao i tijekom liječenja bilo kojim drugim alfa blokatorom, u pojedinim bolesnika se može sniziti krvni tlak. Posljedica toga u rijetkim slučajevima može biti sinkopa. Kod prvih znakova ortostatske hipotenzije (omaglica, slabost), bolesnik mora sjesti ili leći dok simptomi ne prestanu.

Prije početka liječenja tamsulozinom, bolesnika je nužno pregledati da se isključi prisutnost drugih bolesti koje mogu uzrokovati iste simptome kao kod benigne hiperplazije prostate. Prije liječenja i na kontrolnim pregledima tijekom liječenja potrebno je obaviti i digitalni rektalni pregled te, ako je potrebno, odrediti specifični antigen za prostatu (PSA).

Liječenje bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min) mora se provoditi vrlo oprezno zbog pomanjkanja iskustva.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (eng. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS) je uočen za vrijeme operacije katarakte i glaukoma u bolesnika koji su na terapiji tamsulozinkloridom ili u bolesnika koji su prethodno njime liječeni. IFIS može povećati rizik od komplikacija oka tijekom i nakon operacije. Prekid liječenja tamsulozinkloridom 1-2 tjedna prije operacije katarakte ili glaukoma smatra se korisnim, ali stvarna korist od prekida terapije do sada nije utvrđena.

IFIS je također uočen i u bolesnika koji su na duže vremensko razdoblje prije navedenih operacija prestali uzimati tamsulozinklorid. Početak terapije tamsulozinkloridom u bolesnika kojima je zakazana operacija katarakte ili glaukoma se ne preporučuje.

Tijekom predoperativnih pretraga, kirurzi i oftalmolozi moraju uzeti u obzir jesu li bolesnici kojima treba operirati kataraktu ili glaukom bili liječeni ili se liječe tamsulozinom kako bi se osigurale potrebne mjere za kontrolu IFIS-a tijekom operacije.

Tamsulozinklorid se ne bi trebao kombinirati sa snažnim inhibitorima CYP3A4 u bolesnika sa slabo metabolizirajućim fenotipom CYP2D6. Tamsulozinklorid se mora primijeniti s oprezom kada se kombinira sa snažnim i umjerenim CYP3A4 inhibitorima (vidjeti dio 4.5.).

Moguće je da se ostaci tablete primijete u fecesu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija obavljena su samo na odraslim osobama.

Nisu zamijećene interakcije tijekom istodobne primjene tamsulozina s atenololom, enalaprilom ili teofilinom.

Kod istodobne primjene s cimetidinom koncentracije tamsulozina u plazmi rastu, a padaju tijekom istodobnog uzimanja s furosemidom, no one su još uvijek u prihvatljivim granicama pa doziranje nije potrebno prilagođavati.

In vitro, diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin i varfarin ne mijenjaju slobodne frakcije tamsulozina u humanoj plazmi. Također, tamsulozin ne mijenja slobodne frakcije diazepam, propranolola, 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 su slabi metabolizatori CYP2D6 fenotipa. 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 istodobnom uzimanju tamsulozina i drugih antagonista α 1-adrenergičkih receptora može doći do hipotenzivnih učinaka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Tanyz ERAS nije namijenjen za primjenu u žena.

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ne postoje podaci o utjecaju tamsulozina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da se može pojaviti omaglica.

4.8. Nuspojave

Učestalost štetnih događaja navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
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, mučnina, povraćanje			suha usta*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež, urtikarija	angioedem	Stevens-Johnsonov	multiformni eritem*,

				sindrom	eksfolijativni dermatitis*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	poremećaji ejakulacije, uključujući retrogradnu ejakulaciju, nemogućnost ejakulacije			prijapizam	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija			

*primijećeni nakon stavljanja lijeka u promet

Tijekom operacije katarakte i glaukoma može se pojaviti stanje uske pupile, poznate kao intraoperacijski sindrom meke šarenice (IFIS), koji se povezuje s liječenjem tamsulozinom i zamijećen je u praćenju lijeka nakon stavljanja u promet (vidjeti dio 4.4.).

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet: osim gore navedenih nuspojava, zabilježene su fibrilacija atrijska, aritmija, tahikardija i dispneja povezane s primjenom tamsulozina. Budući da ovi spontano zabilježeni događaji potječu širom svijeta nakon stavljanja lijeka u promet, njihova učestalost i povezanost s tamsulozinom ne mogu se pouzdano utvrditi.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

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

Liječenje

U slučaju pojave akutne hipotenzije nakon predoziranja, potrebno je pružiti kardiovaskularnu potporu. Krvni tlak i puls mogu se vratiti u normalu ako bolesnika polegnemo. Ako to ne pomogne, potrebno je nadoknaditi volumen tekućine i po potrebi primijeniti vazopresorne lijekove.

Potrebno je pratiti funkciju bubrega i pružati po potrebi opće suportivne mjere.

Dijaliza vjerojatno ne bi pomogla jer se tamsulozin značajno veže na proteine plazme.

Može se izazvati povraćanje da bi se smanjila apsorpcija. U slučaju predoziranja velikim količinama lijeka, potrebno je bolesniku isprati želudac, primijeniti aktivni ugljen i osmotski laksativ poput npr. natrijevog sulfata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje benigne hipertrofije prostate, blokatori alfa-adrenergičkih receptora, ATK oznaka: G04CA02

Mehanizam djelovanja

Tamsulozin se selektivno i kompetitivno veže na postsinaptičke alfa₁- adrenergičke receptore,

posebice na podvrstu alfa_{1A}, i alfa_{1D} koji opuštaju glatke mišiće u prostati i uretri.

Farmakodinamički učinci

Tamsulozin povećava maksimalnu brzinu protoka urina. Opuštanjem glatkih mišića u prostati i uretri smanjuje opstrukciju i time olakšava pražnjenje mokraćnog mjehura.

Isto tako smanjuju se nadražajni i opstruktivni simptomi kod kojih glavnu ulogu imaju nestabilnost mokraćnog mjehura i napetost glatkog mišićja donjeg urinarnog trakta.

Učinci na simptome zadržavanja urina i na mikcijske smetnje ostaju jednaki tijekom dugotrajnog liječenja. Potreba za kirurškim zahvatom ili ugradnjom katetera znatno se odgađa.

Alfa₁ blokatori mogu sniziti krvni tlak smanjenjem perifernog otpora. Nije uočeno klinički značajno snižavanje krvnog tlaka tijekom ispitivanja tamsulozina.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje raspona doze u djece s neuropatskim mjehurom. Randomizirano je ukupno 161 dijete (dobi između 2 i 16 godina) i liječeno s jednom od tri doze tamsulozina (niska doza [0,001 do 0,002 mg/kg], srednja doza [0,002 do 0,004 mg/kg] i visoka doza [0,004 do 0,008 mg/kg]) ili placebo. Primarni ishod je bio utvrditi broj bolesnika u kojih je smanjen tlak pri kojem se aktivira detrusor pražnjenja mjehura (eng. *detrusor leak point pressure*, LPP) na < 40 cm H₂O temeljem dvije procjene u istom danu. Sekundarni ishodi su bili: stvarni tlak i promjene u postocima od polaznih vrijednosti tlaka pri kojem dolazi do pražnjenja, poboljšanja ili stabilizacije hidronefroze i hidrouretera i promjena u volumenu urina nakon kateterizacije, kao i broja mokrenja tijekom kateterizacije, što je sve zabilježeno u dnevnicima kateterizacije. Nisu pronađene nikakve statistički značajne razlike između placebo skupine i jedne od tri skupine koje su primile određene doze tamsulozina, niti za primarne, kao ni za sekundarne ishode. Nije primijećen odgovor niti za jednu ispitivanu dozu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pripravak tamsulozina s produljenim oslobađanjem osigurava kontinuirano polagano otpuštanje tamsulozina, rezultirajući odgovarajućom izloženosti lijeku, s vrlo malo promjena u njegovoj koncentraciji tijekom 24 sata.

Tamsulozin koji se primjenjuje u obliku tableta s produljenim oslobađanjem resorbira se iz crijeva. Približno se apsorbira 57% od primijenjene doze natašte.

Na brzinu i opseg apsorpcije tamsulozinklorida primijenjenog kao tableta s produljenim oslobađanjem ne utječe obrok s malim udjelom masti. Opseg apsorpcije se povećava za 64% i 149% (AUC i C_{max}) kod primjene obroka s visokim udjelom masti u odnosu na primjenu natašte.

Farmakokinetika tamsulozina je linearna.

Nakon primjene jednokratne doze tamsulozina natašte, maksimalne koncentracije u plazmi postižu se približno za 6 sati. U stanju dinamičke ravnoteže, koje je postignuto 4. dana nakon ponovljenog doziranja, maksimalne koncentracije tamsulozina u plazmi postižu se za oko 4 do 6 sati, kod stanja natašte ili kada se hrana konzumira. Vršne koncentracije u plazmi povećale su se sa 6 ng/ml nakon primjene prve doze na 11 ng/ml u stanju dinamičke ravnoteže.

Kao rezultat svojstva tableta tamsulozina s produljenim oslobađanjem, najniža koncentracija tamsulozina u plazmi iznosi do 40% vršne razine u plazmi, natašte i nakon jela.

Postoji značajna inter-individualna varijabilnost u razinama u plazmi nakon pojedinačnog i višekratnog doziranja.

Distribucija

U muškaraca se tamsulozin približno 99% veže na proteine plazme, a volumen distribucije je malen (oko 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Tamsulozin ima mali učinak prvog prolaska kroz jetru i sporo se metabolizira. Veći dio tamsulozina prisutan je u plazmi nepromijenjenom obliku. Metabolizira se u jetri.

U štakora je poslije davanja tamsulozina primijećena neznatna indukcija mikosomalnih 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 od metabolita nije aktivniji od djelatne tvari.

Eliminacija

Tamsulozin i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju urinom. Kod primjene tableta tamsulozina s produljenim oslobađanjem, količina lijeka izlučena urinom kao nepromijenjena iznosi približno 4-6% doze.

Nakon jednokratne doze tamsulozina i nakon postizanja dinamičke ravnoteže, izmjereno poluvrijeme eliminacije iznosilo je približno 19, odnosno 15 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na miševima, štakorima i psima provedena su ispitivanja toksičnosti nakon primjene pojedinačne i višestruke doze. Nadalje, na štakorima su provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti, a na miševima i štakorima ispitivanja kancerogenosti te *in vivo* i *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti.

Opći profil toksičnosti, koji je uočen nakon visokih doza tamsulozina, sličan je poznatom farmakološkom djelovanju antagonista alfa-adrenergičkih receptora.

Nakon vrlo visokih doza ustanovljen je promijenjeni EKG u pasa. Ta promjena se ne smatra klinički značajnom. Tamsulozin nije pokazao genotoksična svojstva.

Zabilježena je povećana učestalost proliferativnih promjena u mliječnim žlijezdama ženki štakora i miševa. Te promjene, koje vjerojatno nastaju zbog hiperprolaktinemije i to samo nakon primjene visokih doza lijeka, nisu ocijenjene kao klinički značajne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
karbomeri
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
željezov oksid, crveni (E172)
magnezijev stearat

Vanjski dio tablete:

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza

karbomeri
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC//Al blisteri koji sadrže 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 ili 100 tableta.
PVC/Aclar//Al blisteri koji sadrže 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 ili 100 tableta.
OPA/Al/PVC//Al blisteri koji sadrže 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 ili 100 tableta.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA-FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-612679230

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09.05.2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18.09.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan, 2017.