

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tamsulozin PharmaS 0,4 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem sadrži 0,4 mg tamsulozinklorida. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s prilagođenim oslobađanjem, tvrda.

Tijelo kapsule je narančaste boje, a kapica kapsule je maslinasto zelene boje. Sadržaj kapsula su bijele do gotovo bijele pelete. Kapsule su veličine br. 2.

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.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.4)

Oštećenje funkcije jetre

Kod blažeg i umjerenog oštećenja funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu lijeka (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene tamsulozina 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

Kroz usta.

Jednu kapsulu dnevno uzeti poslije doručka ili prvoga dnevnog obroka.

Kapsulu je potrebno progutati cijelu s čašom vode. Ne smije se gristi niti žvakati jer bi to spriječilo produljeno otpuštanje djelatne tvari.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na tamsulozin (uključujući lijekovima izazvan angioedem) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Ortostatska hipotenzija u povijesti bolesti.
- Teško oštećenje funkcije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom liječenja tamsulozinom kao i tijekom liječenja bilo kojim α_1 -blokatorom, u pojedinih bolesnika može se sniziti krvni tlak. Posljedica toga u rijetkim slučajevima može biti sinkopa. Pri prvim znakovima ortostatske hipotenzije (omaglica, slabost) bolesnik treba sjesti ili leći dok simptomi ne prestanu.

Prije liječenja tamsulozinom, potrebno je bolesnika pregledati da se isključe druge bolesti koje mogu uzrokovati jednake simptome kao i benigna hiperplazija prostate. Prije liječenja i na kontrolnim pregledima tijekom liječenja potrebno je napraviti digitorektalni pregled prostate te ukoliko je potrebno odrediti prostata-specifični antigen (PSA).

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

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS) uočen je za vrijeme operacije katarakte i glaukoma u bolesnika koji su na terapiji tamsulozinom ili kod bolesnika koji su prethodno njime liječeni. IFIS može povećati rizik od komplikacija oka tijekom i nakon operacije. Prekid liječenja tamsulozinom 1-2 tjedna prije operacije katarakte ili glaukoma smatra se korisnim, ali korist od prekida terapije do sada nije utvrđena.

IFIS je također uočen i u bolesnika koji su na duži vremenski period prije navedenih operacija prestali uzimati tamsulozin. Početak terapije tamsulozinom u bolesnika kojima je zakazana operacija katarakte ili glaukoma se ne preporučuje.

Tijekom preoperativnih pretraga, očni kirurg i tim oftalmologa trebaju uzeti u obzir jesu li bolesnici kod kojih treba biti učinjena operacija katarakte ili glaukoma bili liječeni ili se liječe tamsulozinom kako bi se osigurale potrebne mjere za kontrolu IFIS-a tijekom operacije.

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

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

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Pri istodobnom uzimanju tamsulozina i atenolola, enalapрила ili teofilina nisu zamijećene interakcije.

Koncentracije tamsulozina u plazmi rastu tijekom istodobnog uzimanja cimetidina, a padaju tijekom istodobnog uzimanja furosemda, no one su još uvijek u prihvatljivim granicama pa doziranje nije potrebno prilagođavati.

In vitro diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin kao ni varfarin, ne mijenjaju slobodne frakcije tamsulozina u humanoj plazmi. Isto tako tamsulozin ne mijenja slobodne frakcije diazepama, propranolola, triklormetiazida i klormadinana. Diklofenak i varfarin mogu povećati brzinu eliminacije tamsulozina.

Pri istodobnoj primjeni tamsulozina sa snažnim inhibitorima CYP3A4 može doći do povećane izloženosti tamsulozinu. Istodobna primjena s ketokonazolom (poznati snažni inhibitor CYP3A4) rezultirala je povećanjem AUC i C_{max} tamsulozinklorida za faktor 2,8 odnosno 2,2.

Tamsulozin se ne smije davati u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4 bolesnicima koji su slabi metabolizatori CYP2D6 fenotipa. Tamsulozin se mora koristiti s oprezom u kombinaciji sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4.

Istodobna primjena tamsulozina i paroksetina, snažnog inhibitora CYP2D6, rezultirala je porastom C_{max} i AUC tamsulozina za faktor 1,3, odnosno 1,6, ali ova se 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

Tamsulozin PharmaS 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

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju tamsulozina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da se može pojaviti omaglica.

4.8. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$	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,		rinitis			epistaksa*

prsišta i sredoprsja					
Poremećaji probavnog sustava		konstipacija, proljev, mučnina, povraćanje			suha usta*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež, urtikarija	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom	multiformni eritem*, eksfolijativni dermatitis*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	poremećaji ejakulacije uključujući retrogradnu ejakulaciju i 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, poznato kao intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS), koji se povezuje s liječenjem tamsulozinom i zamijećen je u praćenju lijeka nakon stavljanja lijeka 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 su ovi spontani prijavljeni događaji zabilježeni 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave 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

Međutim, ako se pri predoziranju pojavi akutna hipotenzija potrebno je pružiti kardiovaskularnu pomoć. Krvni tlak i srčana frekvencija mogu se vratiti u normalu postavljanjem bolesnika u ležeći položaj. Ako to ne pomaže, potrebno je nadoknaditi volumen tekućine i po potrebi primijeniti vazopresore.

Potrebno je pratiti funkciju bubrega i pružiti opće potporne mjere.

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

Može se izazvati povraćanje da bi se smanjila apsorpcija. U slučaju predoziranja s velikim količinama, potrebno je bolesniku isprati želudac, dati mu aktivni ugljen i laksativ s osmotskim djelovanjem npr. natrijev sulfat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na mokraćni sustav, Antagonisti alfa-adrenergičnih receptora, ATK oznaka: G04CA02.

Mehanizam djelovanja

Tamsulozin se veže selektivno i kompetitivno na postsinaptičke α_1 -adrenergičke receptore, posebno na α_{1A} i α_{1D} . Opušta 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.

Smiruje i nadražujuće simptome (simptome zadržavanja urina), kod kojih nestabilnost mokraćnog mjehura igra važnu ulogu.

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

Antagonisti α_1 -adrenergičkih receptora mogu sniziti arterijski tlak smanjenjem perifernog otpora. Tijekom ispitivanja tamsulozina nije primijećeno klinički značajno snižavanje krvnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje raspona doze u djece s neuropatskim mjehurom. Randomizirano je ukupno 161 dijete (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

Tamsulozin se apsorbira iz crijeva i gotovo je u potpunosti biorasploživ. Apsorpcija tamsulozina se smanjuje neposredno nakon obroka.

Da bi osigurali ravnomjernu apsorpciju, bolesnici trebaju uzimati tamsulozin uvijek nakon istog obroka.

Kinetika tamsulozina je linearna.

Vršne koncentracije u plazmi postignute su približno 6 sati nakon jednokratne doze tamsulozina uzete nakon obroka. U stanju dinamičke ravnoteže koje se postiže nakon pet dana višekratnog doziranja, C_{max} je za dvije trećine viša nego nakon jednokratne doze. Iako je to ispitivano u bolesnika starije dobi, slično se može očekivati i u bolesnika mlađe dobi.

Među bolesnicima postoje značajne razlike u plazmatskim koncentracijama lijeka nakon jednokratne doze kao i nakon višekratnih doza.

Distribucija

Kod muškaraca se tamsulozin približno 99% veže na proteine plazme. Volumen distribucije je malen (približno 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Tamsulozin ima mali učinak prvog prolaska kroz jetru i sporo se metabolizira.

Većina tamsulozina prisutna je u plazmi u nepromijenjenom obliku. Metabolizira se u jetri.

U štakora je poslije davanja tamsulozina primijećena neznatna indukcija mikrosomalnih 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 tamsulozinu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Nijedan od metabolita nije aktivniji od početne djelatne tvari.

Eliminacija

Tamsulozin i njegovi metaboliti izlučuju se uglavnom urinom, pri čemu se 9% doze izlučuje u nepromijenjenom obliku djelatne tvari.

Nakon jednokratne doze tamsulozina nakon obroka izmjereno poluvrijeme eliminacije iznosi 10 sati, a nakon postizanja stanja dinamičke ravnoteže 13 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti nakon pojedinačne doze i ponovljenih doza provedena su na miševima, štakorima i psima. Osim toga, na štakorima su provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti, a na miševima i štakorima ispitivanja kancerogenosti. Također su provedena *in vivo* i *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti.

Opći profil toksičnosti, koji je ustanovljen nakon velikih doza tamsulozina, sličan je poznatim farmakološkim učincima antagonista α_1 -adrenergičkih receptora.

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

Postoje izvješća o povećanoj učestalosti proliferativnih promjena u mliječnim žlijezdama ženki štakora i miševa. Te promjene vjerojatno nastaju zbog povećanog izlučivanja prolaktina, i to samo nakon velikih doza, a smatra se da nisu klinički značajne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

celuloza, mikrokristalična
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30-postotna disperzija
trietilcitrat
talk
polisorbat 80
natrijev laurilsulfat

Sastav kapsule:

boja Indigo Carmine - FD&C Blue 2 (E132)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)
crni željezov oksid (E172)
titanijev dioksid (E171)
želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem u PVC/PE/PVDC//Al blisteru
60 (6x10) tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-268695605

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. lipnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. lipnja 2023.