

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Tanyz 0,4 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje 0,4 mg tamsulozinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s prirejenim sproščanjem (kapsula)

Oranžna in olivno zelena kapsula. Kapsule vsebujejo pelete, ki so bele do umazano bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomov spodnjega urinarnega trakta, ki so povezani z benigno hiperplazijo prostate (BHP).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena kapsula na dan po zajtrku oz. prvem dnevnem obroku.

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim jetrnim delovanjem odmerka ni treba prilagajati (glejte tudi poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Pediatrična populacija

Ni ustreznih indikacij za uporabo tamsulozina 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.

Kapsule se ne sme prelomiti ali ločiti obeh delov, ker bi to lahko vplivalo na sproščanje zdravilne učinkovine z dolgotrajnim delovanjem.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (vključno z angioedemom, ki ga povzroči zdravilo) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ortostatska hipotenzija v anamnezi.
Močno oslABLJENO jetrno delovanje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kot pri vseh zaviralcih adrenergičnih receptorjev alfa₁ lahko med zdravljenjem s tamsulozinom pri posameznih bolnikih pride do znižanja krvnega tlaka, kar lahko v redkih primerih povzroči sinkopo. Ob prvih simptomih ortostatske hipotenzije (omotica, šibkost) naj bolnik sedi ali leži, dokler simptomi ne izginejo.

Pred začetkom zdravljenja s tamsulozinom je za izključitev 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 (za prostato specifičnega antigena).

Pri zdravljenju bolnikov z močno okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina manj kot 10 ml/min) je potrebna previdnost, saj izkušenj z uporabo zdravila pri takšnih bolnikih ni.

Pri zdravljenju s tamsulozinom so redko poročali o angioedemu. Z zdravljenjem je treba takoj prekiniti in bolnika nadzorovati, dokler edem ne izgine. Bolnik tamsulozina ne sme ponovno jemati.

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

Prekinitev zdravljenja s tamsulozinom 1 do 2 tedna pred operacijo sive mreže ali glavkoma bi lahko bila koristna, 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 zdravljenja s tamsulozinom.

Očesni kirurgi in oftalmološke skupine morajo med pripravo na operacijo sive mreže ali glavkoma preveriti, ali se bolniki, ki so predvideni za operacijo, 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).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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 s teofilinom niso ugotovili medsebojnega delovanja. Sočasna uporaba cimetidina povečuje, sočasna uporaba furosemda pa zmanjšuje plazemske koncentracije tamsulozina. Ker koncentracija tamsulozina ostaja v normalnem

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

obsegu, odmerjanja ni treba spreminjati.

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 diazepam, propranolola, triklormetiazida in klormadinona.

Sočasno jemanje tamsulozina z močnimi zaviralci CYP3A4 lahko vodi do povečane izpostavljenosti tamsulozinu. Sočasno jemanje s ketokonazolom (znan zaviralec CYP3A4) poveča AUC tamsulozina 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 tamsulozina z močnimi do zmernimi zaviralci CYP3A4 je potrebna previdnost.

Sočasno zdravljenje s tamsulozinom 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 ne štejejo kot klinično pomembna.

Pri sočasni uporabi tamsulozina z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 lahko pride do hipotenzivnih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Tanyz 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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Kljub temu je potrebno opozoriti bolnika, da se lahko pojavi omotičnost.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s tamsulozinijevim kloridom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni živčevja	omotičnost (1,3 %)	glavobol	sinkopa		

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Očesne bolezni					zamegljen vid*, poslabšanje vida*
Srčne bolezni		palpitacije			
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija			
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*, ekfoliativni dermatitis*
Motnje reprodukcije in dojk	motnje ejakulacije, retrogradna ejakulacija, izostanek ejakulacije			priapizem	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija			

*opaženo v obdobju trženja

V obdobju trženja zdravila 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 zdravila: poleg navedenih neželenih učinkov so v povezavi z uporabo tamsulozina poročali še o pojavu atrijske fibrilacije, aritmije, tahikardije in dispneje. Ker gre za spontana poročila iz postmarketinških izkušenj z vsega sveta, pogostosti teh učinkov in njihove 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:

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

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Zdravljenje

V primeru akutne hipotenzije, ki se pojavi po prevelikem odmerjanju, je potrebna kardiovaskularna podpora. Krvni tlak lahko ponovno uravnamo in frekvenco srca normaliziramo, če bolnika namestimo v ležeč položaj. Če ta ukrep ne pomaga, lahko uporabimo sredstva za povečanje količine tekočine v obtoku in po potrebi tudi vazopresorje. Spremljamo ledvično delovanje in nudimo splošno podporno zdravljenje. Ker se tamsulozin zelo močno veže na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ga lahko odstranili z dializo.

Z ukrepi, kot je bruhanje, lahko oviramo absorpcijo. Pri zaužitju 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: antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: G04CA02.
Preparati izključno za zdravljenje prostate.

Mehanizem delovanja

Tamsulozin se selektivno in kompetitivno veže na postsinaptične adrenergične receptorje alfa₁, zlasti na podtip alfa_{1A}, ki povzročijo sprostitvev gladkih mišic.

Farmakodinamični učinki

Tamsulozin poveča maksimalno hitrost toka urina tako, da sprosti gladke mišice prostate in sečnice, s čimer zmanjša obstrukcijo in tako izboljša simptome motnje mikcije.

Zdravilo izboljša tudi simptome shranjevanja urina, pri katerih ima pomembno vlogo nestabilnost mehurja. Učinki na shranjevanje urina in mikcijo so prisotni tekom dolgotrajne terapije. Potreba po kirurškem posegu ali katetrizaciji se značilno odloži.

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

Pediatrična populacija

Pri otrocih z nevrološkim mehurjem je bila izvedena dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana klinična študija za ugotavljanje optimalnega odmerka. V študijo je bilo vključenih 161 otrok (stari med 2 in 16 let), ki so bili naključno razporejeni v skupine, ki so prejemale enega izmed treh 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 placebo. Primarni cilj študije je bilo število bolnikov, ki se jim je tlak detruzorja, pri katerem se pojavi inkontinenca urina (detrusor leak point pressure (LPP)) znižal pod 40 cm H₂O, na osnovi dveh vrednotenj v enem dnevu. Sekundarni cilji so bili: določiti absolutno in relativno razliko v tlaku detruzorja, pri katerem se pojavi inkontinenca, glede na začetek študije, izboljšanje ali stabilizacija hidronefroze in hidrouretra in sprememba v volumnu urina, ki jo dobimo s pomočjo katetrizacije in števila mokrenj v času katetrizacije, ki so bila zabeležena v katetrizacijski dnevnik. Tako pri primarnih kot sekundarnih ciljnih študijah ni pokazala nobenih statistično značilnih razlik med skupino, ki je prejemala placebo in skupinami, ki so prejemale enega izmed navedenih

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

odmerkov tamsulozina. Pri nobeni velikosti odmerkov niso ugotovili odvisnosti odziva od odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tamsulozin se absorbira iz črevesja, njegova biološka razpoložljivost je skoraj popolna. Absorpcija se upočasni, če bolnik vzame zdravilo neposredno po obroku. Enakomernost absorpcije se zagotovi tako, da bolnik zdravilo Tanyz vzame vsak dan po istem obroku.

Kinetika tamsulozina je linearna.

Tamsulozin doseže največjo koncentracijo v plazmi približno šest ur po zaužitju enkratnega odmerka zdravila Tanyz po polnem obroku. Stanje ravnotežja je doseženo peti dan po večkratnem odmerjanju. V stanju ravnotežja je C_{max} približno za dve tretjini večja od tiste, ki se jo doseže po enkratnem odmerku. To se je pokazalo le pri starejših, vendar bi enak rezultat pričakovali tudi pri mlajših bolnikih.

Med bolniki obstajajo velike razlike v plazemskih koncentracijah tamsulozina, tako po enkratnem kot po večkratnem odmerjanju.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Tamsulozin se v majhni meri presnavlja ob prvem prehodu skozi jetra. Večji del se ga v nespremenjeni obliki nahaja v plazmi. Presnavlja se v jetrih.

Pri podganah so ugotovili, da tamsulozin povzroča le šibko indukcijo mikrosomalnih jetrnih encimov. In vitro študije kažejo, da se tamsulozin presnavlja s presnovnima encimoma CYP3A4 in CYP2D6, ostali CYP izoenzimi so v metabolizmu tamsulozina vključeni le v manjši meri. Inhibicija CYP3A4 in CYP2D6 presnovnih encimov lahko vodi do povečane izpostavljenosti tamsulozinijevemu kloridu (glejte poglavje 4.4 in 4.5).

Noben presnovek ni učinkovitejši kot aktivna učinkovina.

Izločanje

Tamsulozin in njegovi presnovki se izločajo pretežno z urinom, približno 9 % odmerka pa v nespremenjeni obliki.

Po zaužitju enkratnega odmerka zdravila Tanyz po obroku je razpolovni čas izločanja približno 10 ur, v stanju dinamičnega ravnovesja pa približno 13 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost po enkratnem in večkratnem dajanju so preizkušali pri miših, podganah in psih.

Raziskovali so tudi vpliv na sposobnost razmnoževanja pri podganah, kancerogenost pri miših in podganah ter genotoksičnost *in vivo* in *in vitro*.

Skupen profil toksičnosti, ki so ga ugotovili pri velikih odmerkih tamsulozina, je enak farmakološkemu učinkom, poznanim pri zaviralcih adrenergičnih receptorjev alfa.

Pri zelo velikih odmerkih so pri psih ugotovili spremenjen EKG, vendar sprememba ni bila klinično pomembna.

Pri tamsulozinu niso ugotovili nobenih pomembnih genotoksičnih lastnosti.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

1.3.1	Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza (E460)
 30-odstotna disperzija kopolimera (1:1) metakrilne kisline in etilakrilata
 polisorbit 80 (E433)
 natrijev lavrilsulfat
 trietilcitrat (E1505)
 smukec (E553b)

Ovojnica kapsule:

želatina (E441)
 indigotin (E132)
 titanov dioksid (E171)
 rumeni železov oksid (E172)
 rdeči železov oksid (E172)
 črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini.
 Vsebnik za tablete: Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC/Al-folija): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 200 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem, v škatli.
 Vsebnik za tablete (HDPE), varnostna zaporka (PP): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 200 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni 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
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

H/05/01491/001-022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 12. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 1. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 3. 2021