Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Tamsulosin Teva, tableta sa produženim osobađanjem, 0,4 mg
Pakovanje: blister, 3x10 tableta sa produženim osobađanjem

Proizvođač:	1. PLIVA HRVATSKA D.O.O. 2. TEVA PHARMACEUTICAL WORKS PRIVATE LIMITED COMPANY
Adresa:	1. Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Hrvatska 2. Pallagi Ut 13, Debrecen, Mađarska
Podnosilac zahteva:	TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD
Adresa:	Makenzijeva 24, Beograd-Vračar

1. IME LEKA

Tamsulosin Teva, 0,4 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: tamsulosin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 0,4 mg tamsulosin-hidrohlorida što je ekvivalentno 0,367 mg tamsulosina.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem
Žute, bikonveksne, ovalne film tablete sa utisnutom oznakom „T04“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tamsulosin Teva je indikovan za lečenje funkcionalnih simptoma benigne hiperplazije prostate (BPH) kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem na dan, nezavisno od obroka.

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost tamsulosina kod dece <18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.1.

Način primene

Za oralnu upotrebu.
Tableta se mora progutati cela bez drobljenja ili žvakanja, s obzirom da to može poremetiti produženo oslobađanje aktivne supstance.

4.3. Kontraindikacije

- Ortostatska hipotenzija u istoriji bolesti; teška insuficijencija jetre.
- Preosetljivost na tamsulosin hidrohlorid, ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i kod primene drugih antagonista α_1- adrenergičkih receptora, u pojedinim slučajevima tokom terapije tamsulosinom može doći do smanjenja krvnog pritiska, što posledično u retkim slučajevima može dovesti do sinkope. Kod prvih znakova ortostatske hipotenzije (vrtoglavica, slabost), pacijent treba da sedne ili legne dok simptomi ne prođu.

Pre započinjanja terapije lekom Tamsulosin Teva, pacijenta treba pregledati kako bi se isključilo prisustvo drugih stanja koja mogu da izazovu iste simptome kao benigna hiperplazija prostate. Pre početka terapije, a potom redovno na kontrolnim pregledima, potrebno je izvršiti digitalni rektalni pregled i, ukoliko je potrebno, odrediti vrednost prostata specifičnog antigena (PSA).

Lečenje pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 10 mL/min) treba sprovoditi sa velikim oprezom, jer nema podataka o lečenju ovakvih pacijenata.

'Intraoperativni sindrom mekog irisa' (*Intraoperative Floppy Iris Sindrom* - IFIS; varijanta sindroma male zenice) uočen je za vreme operacije katarakte ili glaukoma kod pacijenta koji su na terapiji tamsulosin hidrohloridom ili su prethodno njime lečeni. IFIS može da poveća komplikacije na oku tokom i posle operacije.

Smatra se da prekid terapije tamsulosinom 1-2 nedelje pre operacije katarakte ili glaukoma može da pomogne, ali korist od prekida terapije još uvek nije ustanovljena. IFIS je takođe zabeležen kod pacijenata koji su prekinuli primenu tamsulosina tokom dužeg vremenskog perioda pre operacije.

Započinjanje terapije tamsulosin hidrohloridom se ne preporučuje kod pacijenata kod kojih je planirana operacija katarakte ili glaukoma. Tokom preoperativne procene, hirurzi i tim oftalmologa treba da provere da li se pacijenti koji treba da operišu kataraktu ili glaukom leče ili su bili lečeni tamsulosinom, kako bi osigurali primenu potrebnih mera za zbrinjavanje IFIS tokom operacije.

Tamsulosin hidrohlorid ne treba davati u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol) kod pacijenata koji su fenotipski slabi metabolizeri CYP2D6.

Tamsulosin hidrohlorid treba koristiti oprezno u kombinaciji sa snažnim (npr. ketokonazol) i umerenim (npr. eritromicin) inhibitorima CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu zabeležene interakcije kada je tamsulosin hidrohlorid primenjivan istovremeno sa atenololom, enalaprilom ili teofilinom. Istovremena primena sa cimetidinom dovodi do povećanja koncentracije tamsulosina u plazmi, dok istovremena primena sa furosemidom dovodi do njenog smanjenja, ali budući da koncentracija ostaje u okviru normalnih vrednosti nije potrebno prilagođavanje doze.

In vitro, diazepam, propranolol, trihlormetiazid, hlormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin, kao ni varfarin ne menjaju slobodnu frakciju tamsulosina u humanoj plazmi. Takođe, ni tamsulosin ne menja slobodne frakcije diazepama, propranolola, trihlormetiazida i hlormadinona.

Diklofenak i varfarin, međutim, mogu da povećaju brzinu eliminacije tamsulosina.

Istovremena primena tamsulosin-hidrohlorida sa snažnim inhibitorima CYP3A4 može da dovede do povećane izloženosti tamsulosin hidrohloridu. Istovremena primena sa ketokonazolom (koji je poznat snažni inhibitor CYP3A4) dovela je do povećanja PIK i Cmax tamsulosin hidrohlorida za faktor 2,8 odnosno 2,2.

Tamsulosin hidrohlorid ne treba davati u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol) kod pacijenata koji su fenotipski slabi metabolizeri CYP2D6.

Tamsulosin hidrohlorid treba koristiti oprezno u kombinaciji sa snažnim (npr. ketokonazol) i umerenim (npr. eritromicin) inhibitorima CYP3A4.

Istovremena primena tamsulosin hidrohlorida sa paroksetinom, snažnim inhibitorom CYP2D6, dovela je do povećanja Cmax i PIK tamsulosina za faktor 1,3 odnosno 1,6, ali ta povećanja nisu smatrana klinički relevantnim.

Teorijiski, postoji rizik od pojačanja hipotenzivnog dejstva pri istovremenoj primeni sa lekovima koji mogu da snize krvni pritisak, uključujući anestetike i druge antagoniste α_1-adrenergičkih receptora.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Tamsulosin nije indikovan za upotrebu kod žena.

U kratkoročnim i dugoročnim kliničkim studijama sa tamsulosinom zabeleženi su poremećaji ejakulacije. Tokom postmarketinškog perioda zabeleženi su slučajevi poremećaja ejakulacije, retrogradne ejakulacije i neuspešne ejakulacije.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju tamsulosina na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pacijenti treba da budu svesni činjenice da može da se javi pospanost, zamućen vid, vrtoglavica i sinkopa.

4.8. Neželjena dejstva

Klasa Sistema organa	Često (>1/100 do <1/10)	Povremeno (>1/1,000 do <1/100)	Retko (>1/10,000 do <1/1,000)	Veoma retko (<1/10,000)	Nije poznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica (1.3%)	Glavobolja	Sinkopa		
Poremećaji na nivou oka					Zamućen vid,* oštećenje

					vida*
Kardiološki poremećaji		Palpitacije			
Vaskularni poremećaji		Ortostatska hipotenzija			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Rinitis			Epistaksa*
Gastrointestinalni poremećaji		Konstipacija, dijareja, mučnina, povraćanje			Suva usta*
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		Osip, svrab, urtikarija	Angioedem	*Stevens-Johnsonov* sindrom	Multiformni eritem*, eksfolijativni dermatitis*
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	Poremećaji ejakulacije, retrogradna ejakulacija, neuspešna ejakulacija			Prijapizam	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Astenija			

* primećeno u postmarketinškom praćenju

Kao i kod drugih alfa-blokatora, mogu da se jave pospanost, zamućen vid i edemi.

Tokom postmarketinškog praćenja uočeno je da se tokom operacije katarakte i glaukoma može javiti sindrom male zenice, poznat kao *Intraoperative Floppy Iris Sindrom (IFIS),* koji se povezuje sa terapijom tamsulosinom (videti takođe odeljak 4.4.).

Postmarketinško iskustvo: Osim gore navedenih neželjenih događaja, zabeleženi su i sledeći neželjeni događaji udruženi sa primenom tamsulosina: atrijalna fibrilacija, aritmija, tahikardija i dispneja.

S obzirom da su ovi spontano zabeleženi neželjeni događaji prijavljene širom sveta tokom postmarketinškog perioda, njihova učestalost i povezanost sa tamsulosinom ne mogu se sa sigurnošću

utvrditi.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi
Predoziranje tamsulosin hidrohloridom može potencijalno da dovede do teških hipotenzivnih dejstava, vrtoglavice i slabosti. Teška hipotenzivna dejstva su primećena pri različitim stepenima predoziranja.

Terapija
U slučaju da se pri predoziranju pojavi akutna hipotenzija, neophodna je suportivna terapija u cilju održavanja kardiovaskularne funkcije. Krvni pritisak i srčana frekvencija se mogu normalizovati postavljanjem pacijenta u ležeći položaj. Ukoliko to ne pomogne, mogu se primeniti plazma ekspanderi i, po potrebi, vazopresori. Potrebno je pratiti renalnu funkciju i primeniti opšte suportivne mere. Dijaliza verovatno ne bi pomogla, jer se tamsulosin u visokom stepenu vezuje za proteine plazme.

Mogu se primeniti mere kao što je izazivanje povraćanja kako bi se sprečila resorpcija. Ukoliko je u pitanju velika količina leka, mogu se primeniti ispiranje želuca i aktivni ugalj ili se može dati neki osmotski laksativ, kao što je natrijum-sulfat.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi u terapiji benigne hipertrofije prostate. Antagonisti alfa adrenoreceptora

ATC kod: G04CA02

Mehanizam delovanja
Tamsulosin se selektivno i kompetitivno vezuje za postsinapričke α_1-adrenergičke receptore, posebno za podtip α_{1A}, što dovodi do relaksacije glatkih mišića prostate, čime se smanjuje tenzija.

Farmakodinamska dejstva

Tamsulosin povećava maksimalnu brzinu protoka urina, opuštajući glatke mišiće prostate i uretre, čime smanjuje opstrukciju.

Ovaj lek takođe ublažava simptome iritacije i opstrukcije od kojih su najvažniji napetost mokraćne bešike i glatkih mišića donjeg urinarnog trakta.

Alfa-blokatori mogu da snize krvni pritisak smanjujući periferni otpor. Nikakvo klinički relevantno smanjenje krvnog pritiska nije zabeleženo tokom studija sa tamsulosinom.

Pedijatrijska populacija
Jedna dvostruko slepa, randomizovana, placebom kontrolisana studija rangirana po dozama, je sprovedena kod dece sa neuropatskom bešikom. Randomizovano je ukupno 161 dete (čiji se uzrast kretao od 2 do 16 godina) i ona su tretirana jednim od 3 nivoa doza tamsulosina (nizak [0,001 do 0,002 mg/kg], srednji [0,002 do 0,004 mg/kg], i visok [0,004 do 0,008 mg/kg]), ili placebom.

Primarni parametar efikasnosti je bio broj pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja pritiska pri kojem se aktivira detruzor pražnjenja bešike (*detrusor leak point pressure*) (LPP) na <40 cm H_2O na osnovu dve procene sprovedene istoga dana. Sekundarni parametri efikasnosti su bili: stvarne i procentualne promene od polaznih vrednosti pritiska pri kojem dolazi do pražnjenja, poboljšanje ili stabilizacija hidronefroze i hidrouretera kao i promena u volumenu urina nakon kateterizacije, kao i broja mokrenja tokom kateterizacije, kako je zabeleženo u dnevnicima kateterizacije. Nisu zabeležene statistički značajne razlike između placebo grupe i bilo koje od 3 grupe tretirane različitim dozama tamsulosina vezane za primarne i sekundarne parametre efikasnosti. Odgovor na dozu nije zabeležen ni kod jednog nivoa doza.

5.2. Farmakokinetički podaci

<u>*Resorpcija*</u>
Tamsulosin, tablete sa produženim oslobađanjem primenjene oralno se resorbuje iz creva. Procenjuje se da se približno 57% primenjene doze resorbuje kada se tablete primene na prazan stomak. Postojano sporo oslobađanje tamsulosina se održava unutar čitavog raspona pH vrednosti u gastointestinalnom traktu, sa malim fluktuacijama tokom 24 sata. U poređenju sa resorpcijom tamsulosina na prazan stomak, obim resorpcije se povećava za 64%, odnosno 149% (PIK i Cmax) uz obrok bogat mastima.

Nakon pojedinačne doze tamsulosin tableta sa produženim oslobađanjem na prazan stomak, koncentracije tamsulosina u plazmi dostižu maksimum tokom medijane vremena od 6 sati. U stanju ravnoteže, koje se dostiže do 4. dana primene višestrukih doza, maksimalne koncentracije tamsulosina u plazmi se dostižu u roku 4 do 6 sati, kako na prazan tako i na pun stomak. Maksimalne koncentracije u plazmi se povećavaju sa približno 6 nanograma/mL posle prve doze na 11 nanograma/mL u stanju ravnoteže.

Zbog produženog oslobađanja ovih tableta, minimalne koncentracije tamsulosina u plazmi između dve doze dostižu 40% maksimalne koncentracije u plazmi i na prazan stomak i nakon unošenja hrane.

Postoje značajne razlike između pacijenata u nivou tamsulosina u plazmi, kako posle pojedinačne doze tako i posle ponovljenih doza.

<u>*Distribucija*</u>

Kod muškaraca, se više od 99% tamsulosina vezuje za proteine plazme i volumen distribucije je mali (oko 0,2 L/kg).

Metabolizam
Tamsulosin veoma slabo podleže metabolizmu prvog prolaska i sporo se metaboliše. Tamsulosin se uglavnom nalazi u nepromenjenom obliku u plazmi. Aktivna supstanca se metaboliše u jetri.

U studijama na pacovima je utvrđeno da tamsulosin izaziva samo blagu indukciju mikrozomalnih enzima jetre.

In vitro rezultati ukazuju da su u metabolizam tamsulosin-hidrohlorida uključeni CYP3A4 i CYP2D6, uz moguće manji doprinos drugih CYP enzima. Inhibicija CYP3A4 i CYP2D6 enzima koji metabolišu lek može dovesti do povećane izloženosti tamsulosin-hidrohloridu (videti odeljak 4.4 i 4.5).

Prilagođavanje doze kod insuficijencije jetre se ne zahteva.

Metaboliti nisu aktivniji od aktivne supstance.

Eliminacija
Tamsulosin i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju u urinu. Procenjuje se da količina leka koji se izluči kao aktivna supstanca iznosi oko 4-6% doze primenjene kao tablete sa produženim oslobađanjem.

Nakon pojedinačne doze tamsulosina, tablete sa produženim oslobađanjem i u stanju ravnoteže, poluvreme eliminacije iznosi oko 19, odnosno 15 sati.

Prilagođavanje doze nije neophodno kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom.

Linearnost / nelinearnost

Tamsulosin pokazuje linearnu kinetiku.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza su sprovedene na miševima, pacovima i psima. Osim toga sprovedene su studije reproduktivne toksičnosti na pacovima, studije karcinogenosti na miševima i pacovima, kao i *in vivo* i *in vitro* studije genotoksičnosti. Opšti profil toksičnosti zabeležen pri primeni visokih doza tamsulosina konzistentan je sa poznatim farmakološkim dejstvima alfa-adrenergičkih blokatora. Pri primeni veoma visokih doza, zabeležene su promene na EKG-u kod pasa. Ova promena se ne smatra klinički relevantnim. Tamsulosin nije pokazao relevantna genotoksična svojstva.

Zabeležene su povećane incidence proliferativnih promena na mlečnim žlezdama ženki pacova i miševa. Ovi nalazi, koji su verovatno posredovani hiperprolaktinemijom zabeleženi su samo pri primeni veoma visokih doza i smatra se da nisu relevantni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:
Celuloza, mikrokristalna
Polietilenoksid
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Film omotač:
Hipromeloza 6cP
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 8000
Gvožđe (III)- oksid, žuta (E172)
Gvožđe (III)- oksid, crvena (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Uslovi čuvanja: bez posebnih naznaka.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

OPA/Al/PVC-aluminijumski blister.
Veličine pakovanja: 30 tableta sa produženim oslobađanjem, 3 blistera sa po 10 tableta.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva
Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD
Makenzijeva 24, Beograd-Vračar

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

515-01-04382-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

02.03.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2015.