

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lannatam 0,4 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje tamsulosini hydrochloridum 0,4 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním.

Oranžové tobolky s olivově zeleným víčkem. Tobolky obsahují bílé až téměř bílé pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lannatam je určen pro dospělé muže.
Monoterapie a kombinovaná léčba příznaků dolních močových cest (LUTS) souvisejících s benigní hyperplázií prostaty (BPH).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Perorální podání.

Užívá se jedna tobolka jednou denně při monoterapii i při kombinované léčbě (např. s inhibítorem testosteron-5- α reduktázy dutasteridem, močovými antispasmodiky oxybutyninem a tolterodinem) po snídani nebo prvním denním jídle.

Starší osoby

U starších osob není nutné upravovat dávkování.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití tamsulosinu u dětí a dospívajících.

Bezpečnost a účinnost tamsulosinu u dětí do 18 let věku nebyla stanovena. V současné době dostupná data jsou uvedena v bodu 5.1.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater musí být před léčbou a během léčby tamsulosinem pečlivě monitorovány parametry jaterní funkce. U pacientů s výrazně zvýšenými jaterními enzymy je třeba zvážit snížení dávky (viz bod 5.2).

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater je léčba tamsulosinem kontraindikovaná (viz bod 4.3).

Způsob podání

Tobolku je nutné spolknout vcelku a zapít sklenicí vody vestoje nebo vsedě ve vzpřímené poloze (nikoli vleže). Z důvodu bezpečnosti se má tobolka užívat po snídani nebo prvním denním jídle (viz bod 4.4 a 5.2). Tobolka se nesmí rozlamovat, otevírat, drtit nebo kousat, neboť to může mít vliv na dlouhodobé uvolňování léčivé látky.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, včetně lékem vyvolaného angioedému, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1;
- ortostatická hypotenze v anamnéze;
- těžká porucha funkce jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u jiných antagonistů α_1 -adrenergických receptorů se může v individuálních případech během léčby přípravkem Lannatam objevit snížení krevního tlaku, v důsledku čehož se může vzácně vyskytnout synkopa. Při prvních příznacích ortostatické hypotenze (závratě, slabost) si má pacient sednout nebo lehnout, dokud příznaky neodezní.

Před zahájením léčby přípravkem Lannatam je třeba pacienta vyšetřit, aby se vyloučila přítomnost jiných onemocnění, které mohou mít podobné příznaky jako BPH. Prostatu je třeba vyšetřit digitálně per rektum a podle potřeby stanovit hodnotu PSA (prostatický specifický antigen) před zahájením léčby, a potom v pravidelných intervalech.

Tamsulosin, stejně jako jiní antagonisté α -adrenergických receptorů, byl velmi vzácně spojován s výskytem priapismu. Protože může tento stav při špatné léčbě vést k trvalé impotenci, musí být pacienti upozorněni na závažnost tohoto stavu.

K léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) je třeba přistupovat s opatrností, jelikož s použitím tamsulosinu u těchto pacientů nejsou zkušenosti.

Po použití tamsulosinu byl vzácně hlášen angioedém. V takovém případě musí být léčba okamžitě ukončena a pacient má být monitorován až do odeznění edému a tamsulosin nemá být znovu podáván.

“Peroperační syndrom měkké duhovky” (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován během operace katarakty a glaukomu u některých pacientů současně či v minulosti léčených tamsulosinem. IFIS může zvýšit riziko očních komplikací během operace a po operaci. Přerušeni léčby tamsulosin-hydrochloridem 1-2 týdny před operací katarakty nebo glaukomu je považováno za užitečné, nicméně přínos tohoto přerušeni nebyl stanoven. IFIS byl zaznamenán i u pacientů, kteří přerušili užívání tamsulosinu delší dobu před operací.

Zahájení léčby tamsulosinem u pacientů plánovaných k operaci katarakty nebo glaukomu se proto nedoporučuje.

V průběhu předoperačního vyšetření mají chirurgové a oftalmologické týmy vzít v úvahu, zda pacienti plánovaní k operaci katarakty nebo glaukomu jsou nebo byli léčeni tamsulosinem, s cílem zajistit příslušná opatření k léčbě IFIS během operace.

Tamsulosin nemá být používán v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem se slabou schopností metabolizace CYP2D6.

Tamsulosin-hydrochlorid je třeba užívat s opatrností v kombinaci se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

Nebyly pozorovány žádné interakce, jestliže se tamsulosin podával současně s atenololem, enalaprilem nebo theofylinem. Současně podávaný cimetidin zvyšuje, a současně podávaný furosemid snižuje, plazmatické koncentrace tamsulosinu; protože však koncentrace tamsulosinu setrvávají v normálním rozmezí, není nutné měnit dávkování.

In vitro, ani diazepam ani propranolol, trichlormethiazid, chlormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin a warfarin nemění volnou frakci tamsulosinu v lidské plasmě. Ani tamsulosin nemění volnou frakci diazepamu, propranololu, trichlormethiazidu a chlormadinonu.

Diklofenak a warfarin však mohou zvýšit rychlost eliminace tamsulosinu.

Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu se silnými inhibitory CYP3A4 může vést ke zvýšené expozici tamsulosin-hydrochloridu. Současné podávání s ketokonazolem (známým silným inhibitorem CYP3A4) vedlo ke zvýšení AUC tamsulosin-hydrochloridu o faktor 2,8 a C_{max} o faktor 2,2.

Tamsulosin-hydrochlorid nemá být podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol) u pacientů s fenotypem se slabou schopností metabolizace CYP2D6.

Tamsulosin-hydrochlorid je třeba užívat s opatrností v kombinaci se silnými (např. ketokonazol) a středně silnými (např. erythromycin) inhibitory CYP3A4.

Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu s paroxetinem, silným inhibitorem CYP2D6, vedlo ke zvýšení AUC o faktor 1,6 a zvýšení C_{max} o faktor 1,3 tamsulosinu. Tyto vzestupy se však nepovažují za klinicky významné.

Současné podávání s jinými antagonisty α_1 -adrenergních receptorů může vést k hypotenzi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Lannatam není indikován pro použití u žen.

V krátkodobých i dlouhodobých klinických studiích s tamsulosinem byly pozorovány poruchy ejakulace. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy jako porucha ejakulace, retrográdní ejakulace a selhání ejakulace.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti si však mají být vědomi skutečnosti, že se mohou objevit závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle jejich závažnosti a četnosti výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$),

Není známo (nelze z dostupných údajů určit)

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>	závratě (1,3%)	bolest hlavy	synkopa		
<i>Poruchy oka</i>					rozmazané vidění*, porucha vidění*
<i>Srdeční poruchy</i>		palpitace			fibrilace síní*, arytmie*, tachykardie*
<i>Cévní poruchy</i>		ortostatická hypotenze			
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		rinitida			epistaxe*, dyspnoe*
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		zácpa, průjem, nauzea, zvracení			sucho v ústech*
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		vyrážka, pruritus, kopřivka	angioedém	Stevens-Johnsonův syndrom	erythema multiforme*, exfoliativní dermatitida*
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	poruchy ejakulace včetně retrográdní ejakulace a selhání ejakulace			priapismus	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		astenie			

* Pozorováno po uvedení na trh.

Během postmarketingového sledování (viz také bod 4.4) byly během operace katarakty a glaukomu v souvislosti s léčbou tamsulosinem zaznamenány případy malé zornice nazývané peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování tamsulosin-hydrochloridem může vést až k těžkým hypotenzním účinkům. Tyto těžké hypotenzní účinky byly pozorovány v případech s různou mírou předávkování.

Léčba

V případě výskytu akutní hypotenze po předávkování je nutná podpora kardiovaskulární funkce. Normální hodnoty krevního tlaku lze obnovit a normalizovat srdeční frekvenci umístěním pacienta do polohy vleže. Pokud to nepomůže, mohou být pak podány přípravky na expanzi objemu a v případě nutnosti vazopresory. Je třeba monitorovat funkci ledvin a aplikovat obecná podpůrná opatření. Vzhledem k tomu, že je tamsulosin z velké části vázán na proteiny krevní plazmy, je nepravděpodobné, že by dialýza mohla pomoci.

Jako opatření k zabránění absorpce je možné vyvolat zvracení. Po požití velkých dávek přípravku je možno provést laváž žaludku a podat aktivní uhlí a osmotické projímadlo, jako např. síran sodný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonist a alfa-adrenergních receptorů, ATC kód: G04CA02

Mechanismus účinku

Tamsulosin se selektivně a kompetitivně váže na postsynaptické α_1 -adrenergní receptory, zejména na podtyp α_{1A} a α_{1D} . To způsobuje relaxaci hladkého svalstva prostaty a uretry.

Farmakodynamické účinky

Tamsulosin zvyšuje maximální rychlost proudu moči tím, že relaxuje hladké svalstvo prostaty a uretry a tím uvolňuje obstrukci.

Také zlepšuje příznaky iritace a obstrukce, při nichž hraje důležitou úlohu kontrakce hladké svaloviny dolní části močových cest.

Alfa-blokátory mohou snížit krevní tlak snížením periferní rezistence. Při studiích s podáváním tamsulosinu normotenzivním pacientům nebylo díky selektivitě k α_{1A} receptorům pozorováno snížení krevního tlaku, které by mělo jakýkoli klinický význam.

Tamsulosin má rychlý nástup účinku. Příznivý účinek léčby je zřejmý po 4 týdnech užívání každý den. Pozorovaný účinek ve 4. týdnu je přibližně 70 % maximálně dosažitelného účinku. Účinek se zvyšuje až do 12. týdne.

Účinky tamsulosinu na příznaky zadržování moči a močení zůstávají zachovány také v průběhu dlouhodobé léčby, a to významně oddálí nutnost chirurgického výkonu nebo katetrizace.

Pediatrická populace

Byla provedena dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie u dětí s neurogenním močovým měchýřem, při které byly srovnávány různé dávky tamsulosinu. Celkem 161 dětí (ve věku od 2 do 16 let) bylo randomizováno a léčeno jednou ze tří dávek tamsulosinu (nízká [0,001 až 0,002 mg/kg], střední [0,002 až 0,004 mg/kg] a vysoká [0,004 až 0,008 mg/kg]) anebo bylo podáno placebo. Jako primární cíl studie byl stanoven počet pacientů, u kterých došlo ke snížení tlaku, při kterém dochází k úniku moči (Leak point pressure LPP) na <40 cm H₂O (stanoveno na základě dvou hodnocení ve stejném dni). Sekundární cíle byly: skutečná a procentuální změna oproti výchozímu LPP, zlepšení nebo stabilizace hydronefrózy a hydroureteru, změny v objemu moči získané katetrizací a dále počet pomočení v době katetrizace (zaznamenáno v katetrizačním deníku). Mezi placebem a jakoukoli ze 3 podaných dávek tamsulosinu nebyl

zjištěn žádný statisticky významný rozdíl, a to jak pro primární, tak i sekundární cíl. Nebyla zaznamenána žádná léčebná odpověď ani na jednu z podaných dávek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při užití na lačno se tamsulosin rychle vstřebává ze střeva a jeho biologická dostupnost je téměř úplná.

Požítí jídla před podáním tamsulosin-hydrochloridu absorpci zpomaluje. Přípravek má být podáván s potravou, aby bylo dosaženo konzistentního profilu koncentrace v plazmě.

Tamsulosin vykazuje lineární kinetiku.

Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo přibližně za šest hodin po jednorázové dávce tamsulosinu podaného po vydatném jídle. Při podání tamsulosinu na lačno se biologická dostupnost (AUC) zvyšuje o 30 % a maximální koncentrace ($c_{\max}$) o 40 – 70 % v porovnání s podáním po jídle. Při opakovaném podávání je ustáleného stavu dosaženo pátého dne, kdy $c_{\max}$ je u pacientů přibližně o dvě třetiny vyšší než koncentrace dosažená po jednorázové dávce. Ačkoli tato skutečnost byla prokázána pouze u starších osob, dá se tentýž výsledek očekávat i u pacientů mladších.

Existuje značná interindividuální variabilita plazmatických koncentrací tamsulosinu, a to jak po jednorázovém, tak po opakovaném podávání.

Distribuce

U člověka je více než 99 % tamsulosinu vázáno na plazmatické proteiny a distribuční objem je malý (asi 0,2 l/kg).

Biotransformace

Metabolický efekt prvního průchodu játry je malý. Většinu tamsulosinu lze prokázat v plazmě v nezměněné formě. Látka se metabolizuje v játrech enzymy cytochromu P 450, zejména CYP3A4 a CYP2D6.

Ve studiích na potkanech bylo zjištěno, že tamsulosin vyvolává jen mírnou indukci jaterních mikrosomálních enzymů.

Metabolity nejsou tak účinné ani toxické jako léčivá látka sama.

Eliminace

Tamsulosin a jeho metabolity se vylučují hlavně močí, přičemž asi 9 % podané dávky se vyloučí v nezměněné formě.

Poločas eliminace tamsulosinu u pacientů je přibližně 10 hodin (pokud se podá po jídle) a 13 hodin v ustáleném stavu.

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je volná frakce tamsulosinu 1,5x vyšší než u kontrolní skupiny kvůli pozměněné vazbě na α_1 -kyselý glykoprotein. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je celková AUC snížena a renální clearance trojnásobně zvýšena. Proto je nutné pečlivě monitorovat parametry jaterní funkce před a během léčby tamsulosinem. U pacientů, kteří mají výrazně zvýšené jaterní enzymy, je třeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.2), ale u pacientů se závažnou poruchou funkce jater je léčba tamsulosinem kontraindikována (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Přibližně 10 % podaného tamsulosinu se vylučuje močí v nezměněné formě. Porucha funkce ledvin však má za následek zvýšení α_1 -kyselého glykoproteinu. Tamsulosin se silně váže na α_1 -kyselý glykoprotein. Pacienti se změněnou funkcí ledvin mají zvýšenou plasmatickou hladinu tamsulosinu. Hladiny volné látky nejsou větší měrou ovlivněny a proto není nezbytné při poruše funkce ledvin upravovat dávku (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po podávání jednotlivých i opakovaných dávek byly provedeny u myší, potkanů a psů. Dále byla zkoumána reprodukční toxicita u potkanů, karcinogenita u myší a potkanů a rovněž genotoxicita *in vivo* a *in vitro*.

Celkový profil toxicity, patrný u vysokých dávek tamsulosinu, odpovídá známému farmakologickému působení α 1-adrenergických antagonistů.

Při velmi vysokých dávkách se objevily změny EKG u psů. Tato odpověď se považuje za klinicky nevýznamnou. Tamsulosin nevykazuje žádné relevantní genotoxické vlastnosti.

Byly hlášeny zvýšené incidence proliferativních změn mléčných žláz potkaních a myších samic. Tyto nálezy, které jsou pravděpodobně způsobeny hyperprolaktinemií a objevují se jen při vysokých dávkách, jsou považovány za klinicky nevýznamné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrystalická celulóza

Disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%

Polysorbát 80

Natrium-lauryl-sulfát

Triethyl-citrát

Mastek

Tělo tobolky

Želatina

Indigokarmín

Oxid titaničitý

Žlutý oxid železitý

Červený oxid železitý

Černý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistry v krabičce a HDPE lahvička s PP dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 nebo 200 tobolek s řízeným uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L.Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/177/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 4. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 11. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 1. 2018