

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fokusin 0,4 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje tamsulosini hydrochloridum 0,40 mg, což odpovídá tamsulosinum 0,367 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním.

Tvrdé želatinové tobolky č. 3, s oranžovým tělem tobolky a víčkem tobolky olivové barvy, obsahující bílé až téměř bílé pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomy dolních močových cest na podkladě benigní hyperplazie prostaty (BHP).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna tobolka denně po snídani nebo po prvním denním jídle.

Porucha funkce jater/ledvin

Při poruše funkce ledvin není nutná úprava dávky.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 4.3.)

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tamsulosin-hydrochloridu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla prokázána.

V současné době dostupná data jsou popsána v bodě 5.1.

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolka se polyká celá, bez rozdrcení nebo rozžvýkání, protože by se tak narušilo řízené uvolňování léčivé látky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, včetně lékem vyvolaného angioedému, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Ortostatická hypotenze v anamnéze.

Těžká jaterní insuficience.

Mikční synkopa v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u ostatních alfa-blokátorů může při léčbě tamsulosin-hydrochloridem v jednotlivých případech dojít k poklesu krevního tlaku a na základě toho, i když jen zřídka, k synkopě. Při prvních příznacích ortostatické hypotenze (závrať, slabost) by si měl pacient sednout nebo lehnout, dokud tyto příznaky nevyjmizí.

Před zahájením terapie tamsulosin-hydrochloridem by měl být pacient vyšetřen s cílem vyloučit ostatní onemocnění, jejichž symptomy mohou být shodné s příznaky benigní hyperplazie prostaty. Před zahájením léčby a poté v pravidelných intervalech má být provedeno vyšetření prostaty per rectum a je-li to nutné, měla by být stanovena hladina prostatického specifického antigenu (PSA).

K léčbě pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) je třeba přistupovat s velkou opatrností, neboť tito pacienti nebyli zahrnuti do studií.

Angioedém po užití tamsulosinu se vyskytoval jen vzácně. Při jeho výskytu je nutné okamžitě léčbu přerušit, pacienta sledovat dokud edém neustoupí a tamsulosin by již neměl být znovu podáván.

Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován během operací katarakty a glaukomu u některých pacientů současně či v minulosti léčených tamsulosin-hydrochloridem. IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu a po operaci.

Přerušení léčby tamsulosin-hydrochloridem 1-2 týdny před operací katarakty nebo glaukomu je na základě neověřených dat považováno za užitečné, nicméně přínos a délka požadovaného zastavení terapie tamsulosinem před operací katarakty nebyla stanovena. IFIS byl zaznamenán i u pacientů, kteří přerušili užívání tamsulosinu na delší dobu před těmito operacemi.

Zahájení terapie tamsulosin-hydrochloridem u pacientů s plánovanou operací katarakty nebo glaukomu se nedoporučuje. Během předoperační rozvahy by operátor a oftalmologický tým měli zvážit, zda pacient indikovaný k operaci katarakty nebo glaukomu je nebo byl léčen tamsulosinem, aby byla zajištěna příslušná opatření k případnému zvládnutí IFIS během operace.

Tamsulosin-hydrochlorid by neměl být podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 pacientům, kteří jsou fenotypicky slabými metabolizátory CYP2D6.

S opatrností je třeba tamsulosin-hydrochlorid podávat v kombinaci se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

Při současném podávání tamsulosinu s atenololem, enalaprilem nebo theofylinem nebyly zaznamenány žádné interakce. Současné podávání cimetidinu způsobuje vzestup plazmatických hladin tamsulosinu zatímco současná aplikace furosemidu vyvolává jejich pokles, ale hladiny tamsulosinu zůstávají v normálním rozmezí a změna dávkování tedy není nutná.

Za podmínek *in vitro* diazepam, propranolol, trichlormethiazid, chlormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin nebo warfarin nemění volnou frakci tamsulosinu v lidské plazmě. Tamsulosin rovněž nemění volné frakce diazepamu, propranololu, trichlormethiazidu nebo chlormadinonu.

Diklofenak a warfarin však mohou zvýšit rychlost eliminace tamsulosinu.

Současné podávání tamsulosinu-hydrochloridu se silnými inhibitory CYP3A4 může vést ke zvýšené expozici tamsulosin-hydrochloridu. Současné podávání s ketokonazolem (známým silným inhibitorem CYP3A4) vedlo

ke 2,8 násobnému vzestupu AUC a 2,2 násobnému vzestupu C_{max} tamsulosin-hydrochloridu.

Tamsulosin-hydrochlorid by neměl být podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 pacientům, kteří jsou fenotypicky slabými metabolizátory CYP2D6.

S opatrností je třeba tamsulosin-hydrochlorid podávat v kombinaci se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A4.

Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu s paroxetinem, silným inhibitorem CYP2D6, vedlo k 1,3 násobnému vzestupu AUC a 1,6 násobnému vzestupu C_{max} tamsulosinu, ale tyto vzestupy se nepovažují za klinicky významné.

Současné podávání jiných antagonistů adrenergických α_1 -receptorů může vést k hypotenzi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Tamsulosin není indikován pro užití u žen.

V krátkodobých a dlouhodobých klinických studiích s tamsulosinem byly pozorovány poruchy ejakulace.

Po uvedení na trh byly pozorovány poruchy ejakulace, retrogradní ejakulace a selhání ejakulace.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie zabývající se účinky přípravku na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Nicméně pacienti by měli být upozorněni na možnost vzniku závratí.

4.8 Nežádoucí účinky

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky tamsulosinu jsou shrnuty v tabulce níže. Ke klasifikaci výskytu nežádoucích účinků byla použita následující terminologie: 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 (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať (1.3%)
	Méně časté	Bolest hlavy
	Vzácné	Synkopa
Poruchy oka	Není známo	Rozmazané vidění*, postižení zraku*
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
Cévní poruchy	Méně časté	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální	Méně časté	Rhinitida

poruchy	Není známo	Epistaxe*
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Zácpa, průjem, nevolnost, zvracení
	Není známo	Sucho v ústech*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Vyrážka, pruritus, kopřivka
	Vzácné	Angioedém
	Velmi vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom
	Není známo	Erythema multiforme*, exfoliativní dermatitida*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Poruchy ejakulace, retrográdní ejakulace, selhání ejakulace
	Velmi vzácné	Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Astenie

* hlášeno po uvedení na trh.

Během sledování po uvedení na trh byly v průběhu operace katarakty a glaukomu pozorovány případy varianty syndromu malé zornice, známé také jako peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome) související s léčbou tamsulosinem (viz bod 4.4).

Zkušenosti po uvedení na trh:

Kromě výše uvedených nežádoucích příhod byly v souvislosti s podáváním tamsulosin-hydrochloridu hlášeny také atriální fibrilace, arytmie, tachykardie a dyspnoe. Vzhledem k tomu, že tyto spontánně hlášené příhody pocházejí z celosvětové postmarketingové zkušenosti, nelze jejich četnost a úlohu tamsulosinu v jejich příčinách spolehlivě stanovit.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování tamsulosin-hydrochloridem může vést až k závažné hypotenzi. Tato závažná hypotenze byla pozorována v případech s různou mírou předávkování.

Léčba

Pokud dojde k výskytu akutní hypotenze po předávkování, je nutná podpora kardiovaskulárních funkcí. Krevní tlak a srdeční frekvence se upraví k normálu poté, co si pacient lehne. V případě, že uložení pacienta do horizontální polohy nevede k úpravě krevního tlaku ani srdeční frekvence, lze použít plasmaexpandéry a pokud je to nutné, pak vazopresory. Měla by být zavedena celková podpůrná terapie a sledování renální funkce. Dialýza nebude mít pravděpodobně žádoucí efekt,

protože tamsulosin se ve velmi vysoké míře váže na bílkoviny krevní plazmy. Ve snaze zabránit resorpci lze vyvolat zvracení. Pokud dojde k předávkování velkými množstvími látky, lze použít výplach žaludku a podat aktivní uhlí a osmoticky působící laxativa, jako je síran sodný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Urologika, léčiva k terapii benigní hyperplazie prostaty.

ATC kód: G04CA02. Přípravek je určen výhradně k terapii onemocnění prostaty.

Mechanismus účinku

Tamsulosin se selektivně a kompetitivně váže na post-synaptické α_1 -adrenoreceptory, převážně na jejich podtypy označované α_{1A} a α_{1D} . Dochází tak k relaxaci hladkého svalstva prostaty a močové trubice, což vede ke snížení tonusu a ke zlepšení průtoku moči.

Farmakodynamické účinky

Tamsulosin zvyšuje maximální průtok moči. V důsledku relaxace hladkého svalstva v prostatě a v močové trubici dochází ke snížení obstrukce, což zmírňuje mikční symptomy.

Tamsulosin rovněž zmírňuje symptomy retenční, na jejichž vzniku se významnou měrou podílí nestabilita močového měchýře. Účinky na symptomy plnění a vyprazdňování močového měchýře se udržují během dlouhodobé léčby. Nutnost chirurgické léčby nebo katetrizace se těmito účinky významně oddaluje.

α_1 -blokátory mohou vyvolat pokles krevního tlaku díky snížení periferní rezistence. Během studií s tamsulosinem nebylo klinicky významné snížení krevního tlaku pozorováno u normotenzních pacientů.

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 pomoci v době katetrizace (zaznamenáno v katetrizačním deníku). Mezi placebem a jakoukoli z 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

Tamsulosin se vstřebává ze střevního traktu a jeho biologická dostupnost je téměř úplná. Vstřebávání tamsulosinu se snižuje, pokud je přípravek aplikován krátce po jídle. Rovnoměrnost vstřebávání lze podpořit tím, že pacient bude tamsulosin užívat vždy po stejném denním jídle.

Kinetika tamsulosinu je lineární.

Po jednorázovém podání tamsulosinu po jídle dosahuje plazmatická koncentrace svého maxima přibližně za 6 hodin. V ustáleném stavu, jehož je dosaženo do pátého dne opakovaného dodání látky, je C_{max} přibližně o dvě třetiny vyšší, než po aplikaci jednotlivé dávky. Toto zvýšení bylo pozorováno u starších nemocných; totéž lze však očekávat rovněž u mladých pacientů. Pokud jde o plazmatické hladiny dosažené jak po aplikaci jednotlivé dávky, tak po opakovaném podání, existují mezi jednotlivými pacienty značné individuální rozdíly.

Distribuce

U člověka se tamsulosin přibližně z 99 % váže na bílkoviny krevní plazmy a jeho distribuční objem je malý (přibližně 0,2 l/kg).

Biotransformace

Metabolický efekt prvního průchodu látky je malý. Většina tamsulosinu je přítomna v plazmě v nezměněné formě.

Tamsulosin se metabolizuje v játrech.

U potkanů nebyla indukce mikrozomálních jaterních enzymů vyvolaná tamsulosinem prakticky pozorována.

Výsledky studií *in vitro* naznačují, že na metabolismu tamsulosin hydrochloridu se podílejí CYP3A4 a také CYP2D6 a možná v menší míře další CYP izoenzymy. Inhibice enzymů CYP3A4 a CYP2D6, které léčivo metabolizují, může vést ke zvýšení expozice tamsulosin hydrochloridu (viz body 4.4 a 4.5)

Úprava dávek u mírné poruchy funkce jater není potřebná.

Žádný z metabolitů látky nevykazuje vyšší aktivitu a toxicitu než látka původní.

Eliminace

Tamsulosin a jeho metabolity jsou vylučovány zejména močí; přibližně 9 % podané dávky je vyloučeno v nezměněné podobě.

Po podání jednotlivé dávky tamsulosinu sytým pacientům je eliminační poločas léčivé látky přibližně 10 hodin.

Pokud je plazmatická hladina léčivé látky v ustáleném stavu, činí eliminační poločas přibližně 13 hodin.

V případě poškození ledvin není snížení dávek tamsulosinu opodstatněné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po podávání jednotlivých i opakovaných dávek byla zkoumána 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 toxický profil, jak je vidět u vysokých dávek tamsulosinu, odpovídá známému farmakologickému působení α - adrenergních blokátorů.

Při velmi vysokých dávkách se objevily změny EKG u psů, ale považují se za klinicky nevýznamné. Tamsulosin nevykazuje žádné významné genotoxické vlastnosti.

Byl zjištěn zvýšený výskyt proliferativních změn v mléčné žláze potkaních a myších samiček. 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

mikrokrytalická celulóza

kopolymer MA/EA1:1 30% disperze (obsahuje natrium-lauryl-sulfát, polysorbát 80)

dibutyl-sebakát
koloidní hydratovaný oxid křemičitý
polysorbát 80
kalcium-stearát

Tělo tobolky

želatina
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172))

Víčko tobolky

želatina
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
černý oxid železitý (E172)
indigokarmín – FD&C Blue2 (E132)

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Transparentní PVC/PVDC-Al blistr, krabička
Velikost balení: 10, 20, 30, 50, 90, 100 tvrdých tobolek
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

87/087/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 3. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 7. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 12. 2021