

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Flosin 0,4 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā kapsulā ir 0,4 mg tamsulosīna hidrohlorīda (*tamsulosini hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības cietās kapsulas.

Kapsula ir oranžā/olīvu zaļā krāsā ar uzrakstu „TSL 0.4” melnā krāsā un melnu līniju abos galos. Kapsulā ir baltas vai gandrīz baltas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Apakšējo urīnceļu simptomi (AUS), kas saistīti ar labdabīgu priekšdziedzera hiperplāziju (LPH).

4.2 Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Lietot vienu kapsulu dienā pēc brokastīm vai pirmās dienas ēdienreizes.

Kapsula jānorij nesasmalcinātā veidā, to nedrīkst sadalīt vai košļāt, jo tas var atstāt ietekmi uz aktīvās vielas modificēto atbrīvošanos.

Nieru darbības traucējumu gadījumā deva nav jāpielāgo. Pacienti ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju deva nav jāpielāgo (skatīt arī 4.3. apakšpunktu „Kontrindikācijas”).

Pediatriskā populācija

Nav atbilstošu indikāciju, lai tamsulosīnu varētu lietot bērni.

Tamsulosīna drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav noskaidrota. Pieejamo datu apskats sniegts 5.1. apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret tamsulosīnu, tostarp zāļu inducēta angioneirotiskā tūska, vai arī pret kādu no zāļu palīgvielām.

Ortostatiska hipotensija anamnēzē.

Smaga aknu mazspēja.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tamsulosīna, tāpat kā citu α 1-adrenoreceptoru antagonistu, lietošana atsevišķos gadījumos var pazemināt asinsspiedienu, kas retos gadījumos var izraisīt ģīboni. Kad parādās ortostatiskas hipotensijas pirmie simptomi (reibonis, vājums), pacientam jāapsēžas vai jāapgūlas, kamēr simptomi izzūd.

Pirms terapijas sākšanas ar tamsulosīnu pacients jāizmeklē, lai izslēgtu citus stāvokļus, kas var izraisīt LPH līdzīgus simptomus. Priekšdziedzeris jāizmeklē caur taisno zarnu un nepieciešamības gadījumā pirms terapijas sākšanas un vēlāk ar regulāriem starplaikiem jānosaka prostatas specifiskais antigēns (PSA).

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min) ārstēšana jāveic piesardzīgi, jo nav veikti pētījumi ar šo pacientu grupu.

Dažiem pacientiem, kuriem tiek vai tika veikta ārstēšana ar tamsulosīnu, kataraktas operācijas laikā novērots intraoperatīvais kustīgās varavīksnenes sindroms (angl. – intraoperative floppy iris syndrome, IFIS) – šauras zīlītes sindroma paveids. IFIS var izraisīt sarežģījumus operācijas laikā. Nav ieteicams sākt ārstēšanu ar tamsulosīnu pacientiem, kuriem plānota kataraktas operācija.

Uzskata, ka lietderīgi pārtraukt tamsulosīna lietošanu 1 – 2 nedēļas pirms kataraktas operācijas, taču prasības pārtraukt ārstēšanu pirms kataraktas operācijas lietderīgums un ilgums vēl nav noteikts.

Pirmsoperācijas izmeklējumu laikā kataraktu operējošajam ķirurgam un oftalmologu komandai jāpārbauda, vai pacients, kuram plānota kataraktas operācija, netiek vai netika iepriekš ārstēts ar tamsulosīnu, lai varētu nodrošināt atbilstošu IFIS ārstēšanu operācijas laikā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Nav novērota mijiedarbība, lietojot tamsulosīna hidrohlorīdu vienlaicīgi ar atenololu, enalaprilu vai teofilīnu. Vienlaicīga cimetidīna lietošana palielina, bet vienlaicīga furosemīda lietošana samazina tamsulosīna koncentrāciju serumā, taču tā koncentrācija paliek normas robežās, tāpēc deva nav jāpielāgo.

In vitro noteikts, ka diazepāms, propranolols, trihlormetiazīds, hlormadinons, amitriptilīns, diklofenaks, glibenklamīds, simvastatīns un varfarīns neietekmē tamsulosīna brīvo frakciju cilvēka asins plazmā. Savukārt tamsulosīns neietekmē diazepāma, propranolola, trihlormetiazīda un hlormadinona brīvo frakciju plazmā.

Nav noteikts, ka tamsulosīns mijiedarbotos ar amitriptilīnu, salbutamolu, glibenklamīdu vai finasterīdu *in vitro* pētījumos ar aknu mikrosomālajām frakcijām (pārstāv ar citohromu P450 saistīto metabolizējošo enzīmu sistēmu). Diklofenaks un varfarīns var palielināt tamsulosīna eliminācijas ātrumu.

Vienlaicīga lietošana kopā ar citu α_1 adrenoreceptoru antagonistu var pazemināt asinsspiedienu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav piemērojams, jo tamsulosīns paredzēts tikai vīriešiem.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem jāņem vērā, ka iespējams reibonis.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

	Bieži ($>1/100$, $<1/10$)	Retāk ($>1/1\ 000$, $<1/100$)	Reti ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)	Ļoti reti ($<1/10\ 000$)
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis (1,3%)	Galvassāpes	Ģībonis	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Ortostatiska hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Rinīts		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Aizcietējums, caureja, slikta dūša, vemšana		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, stipra nieze, nātrene	Angioneirotiskā tūska	Stīvensa-Džonsona sindroms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Ejakulācijas traucējumi			Priapizms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija		

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tikusi konstatēta saistība starp šauras zīlītes patoloģiju, ko sauc par intraoperatīvo kustīgās varavīksnenes sindromu (IFIS), kataraktas operācijas laikā un ārstēšanu ar tamsulosīnu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Saistībā ar tamsulosīna lietošanu papildus iepriekš minētajām blakusparādībām ziņots par priekškambaru fibrilāciju, aritmiju, tahikardiju un aizdusu. Tie ir spontāni ziņojumi, kas pēcreģistrācijas periodā saņemti no visas pasaules, tādēļ to sastopamību un cēlonisku sakarību ar tamsulosīna lietošanu nav iespējams ticami noteikt.

4.9 Pārdozēšana

Ziņots par akūtu pārdozēšanu, lietojot 5 mg tamsulosīna hidrohlorīda. Novērota akūta hipotensija (sistoliskais asinsspiediens 70 mmHg), vemšana un caureja, ko ārstēja ar šķidrumu aizstājterapiju, un pacientu jau tajā pašā dienā varēja izrakstīt.

Ja pēc pārdozēšanas rodas akūta hipotensija, jānodrošina sirds un asinsvadu sistēmas atbalsts. Normālu asinsspiedienu un sirdsdarbības ātrumu var atjaunot, novietojot pacientu guļus stāvoklī. Ja tas nepalīdz, jālieto tilpuma palielinātāji un, ja nepieciešams, vazopresori līdzekļi. Jākontrolē nieru darbība un jāveic vispārēji uzturoši pasākumi. Maz ticams, ka dialīze palīdzēs, jo tamsulosīns ļoti stipri saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Uzsūkšanās mazināšanai var veikt tādus pasākumus, kā, piemēram, vemšanas izraisīšana. Ja ir lietots liels zāļu daudzums, var veikt kuņģa skalošanu un lietot aktīvo ogli un osmotisku caurejas līdzekli, piemēram, nātrija sulfātu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: α 1-adrenoreceptoru antagonisti.

ATĶ kods: G04CA02. Zāļu preparāti labdabīgas prostatas hipertrofijas ārstēšanai.

Darbības mehānisms

Tamsulosīns selektīvi un konkurējoši saistās ar postsinaptiskiem α_{1A} adrenoreceptoriem, pārsvarā ar α_{1A} un α_{1D} apakštipa receptoriem. Tas atslābina priekšdziedzera un urīnizvadkanāla gludo muskulatūru.

Farmakodinamiskā iedarbība

Tamsulosīns palielina maksimālo urīna plūsmas ātrumu. Tas samazina obstrukciju, atslābinot priekšdziedzera un urīnizvadkanāla gludo muskulatūru, tādā veidā mazinot urinēšanas traucējumus.

Šīs zāles arī mazina aiztures traucējumus, kur svarīga nozīme ir urīnpūšļa nestabilitātei.

Zāļu ietekme uz aiztures un urinēšanas simptomiem saglabājas ilgstošas terapijas laikā, tāpēc ievērojami tiek atlikta ķirurģiskas ārstēšanas vai katetrizācijas vajadzība.

α_1 -adrenoreceptoru antagonisti var pazemināt asinsspiedienu, samazinot perifēro pretestību. Pētījumu laikā ar tamsulosīnu netika novērota klīniski nozīmīga asinsspiediena pazemināšanās.

Pediatriskā populācija

Bērniem ar neiropātisku urīnpūsli tika veikts dubultmaskēts, nejaušināts, placebo kontrolēts devu noteikšanas pētījums. Kopumā 161 bērns (vecumā no 2 līdz 16 gadiem) tika nejaušināti iedalīts un saņēma ārstēšanu, izmantojot vienu no 3 tamsulosīna devu līmeņiem (mazu devu līmenis [no 0,001 līdz 0,002 mg/kg], vidēju devu līmenis [no 0,002 līdz 0,004 mg/kg] un lielu devu līmenis [no 0,004 līdz 0,008 mg/kg]) vai placebo. Primārais kritērijs bija tādu pacientu skaits, kuriem *m. detrusor* noplūdes punkta spiediens (*leak point pressure*; LPP) pazeminājās zem 40 cm H₂O, pamatojoties uz diviem vienā dienā veiktiem novērtējumiem. Sekundārie kritēriji bija šādi: *m. detrusor* noplūdes punkta spiediena reālās un procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, hidronefrozes vai hidrouრinvada uzlabojums vai stabilizācija un urīna tilpuma izmaiņas pēc katetrizācijas un urinēšanas reižu skaits katetrizācijas laikā, kas reģistrēts katetrizācijas dienasgrāmatā. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp placebo grupu un kādu no 3 tamsulosīna devu grupām ne primārajam, ne kādam no sekundārajiem kritērijiem netika novērotas. Atbildes reakciju uz zāļu lietošanu nenovēroja nevienā devu līmenī.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Tamsulosīns uzsūcas no zarnām un tā biopieejamība ir gandrīz pilnīga. Uzsūkšanās ir palēnināta, ja neilgi pirms zāļu lietošanas lietots uzturs. Uzsūkšanās vienmērību var nodrošināt, vienmēr lietojot Flosin pēc vienas un tās pašas ēdienreizes. Tamsulosīnam ir lineāra kinētika.

Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram sešas stundas pēc vienreizējas Flosin lietošanas pēc pilnvērtīgas maltītes. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta piektajā dienā pēc vairāku devu lietošanas, kad C_{max} pacientiem ir apmēram par divām trešdaļām lielāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas. Lai arī tas ir novērots tikai gados vecākiem pacientiem, tāds pat rezultāts ir gaidāms arī jaunākiem pacientiem.

Pacientiem var būt ļoti dažāds tamsulosīna līmenis plazmā gan pēc vienreizējas, gan pēc atkārtotām devām.

Izkliede

Cilvēkiem vairāk nekā 99% tamsulosīna saistās pie plazmas olbaltumvielām, un izkļedes tilpums ir mazs (apmēram 0,2 l/kg).

Biotransformācija

Tamsulosīnam ir zems pirmā loka metabolisma efekts, tas tiek metabolizēts lēni. Lielākā tamsulosīna daļa ir atrodama nemainītā veidā plazmā. Viela tiek metabolizēta aknās.

Pētījumos ar žurkām tika atklāts, ka tamsulosīns praktiski neizraisa mikrosomu aknu enzīmu indukciju.

Neviens tamsulosīna metabolīts nav tik aktīvs kā pati zāļu aktīvā viela.

Izvadīšana

Tamsulosīns un tā metabolīti galvenokārt tiek izvadīti ar urīnu, apmēram 9% devas – nemainītā veidā.

Tamsulosīna eliminācijas pusperiods pacientiem ir apmēram 10 stundas (pēc vienreizējas devas lietošanas pēc ēšanas) un 13 stundas līdzsvara koncentrācijā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Toksicitāte pēc vienreizējas devas un pēc atkārtotām devām tika pētīta pelēm, žurkām un suņiem. Žurkām tika pētīta arī reproduktīvā toksicitāte, pelēm un žurkām – kancerogenitāte, *in vivo* un *in vitro* – genotoksicitāte.

Parastais toksicitātes raksturojums, kas atklāts, lietojot lielas tamsulosīna devas, atbilst zināmajam α_1 -adrenoreceptoru antagonistu farmakoloģiskajam efektam.

Tika atklātas izmaiņas EKG, lietojot ļoti lielas devas suņiem. Tomēr tam nav klīniskas nozīmes. Nav atklāts, ka tamsulosīnam būtu kādas nozīmīgas genotoksiskas īpašības.

Lietojot tamsulosīnu, žurku un peļu mātītēm biežāk ziņots par proliferatīvām izmaiņām krūts dziedzeros. Šie atklājumi, kas, iespējams, ir netieši saistīti ar hiperprolaktinēmiju un rodas tikai pēc lielu devu lietošanas, tiek uzskatīti par klīniski nenožīmīgiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

mikrokristāliskā celuloze,
metakrilskābes etilakrilāta kopolimērs,
polisorbāts 80,
nātrijs laurilsulfāts,
trietilcitrāts,
talks.

Kapsulas apvalks:

želatīns,
indigotīns (E 132),

titāna dioksīds (E 171),
dzeltenais dzelzs oksīds (E 172),
sarkanais dzelzs oksīds (E 172),
melns dzelzs oksīds (E 172).

Iespiedtinte:

šellaka,
melns dzelzs oksīds (E 172),
propilēnglikols.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteriem: uzglabāt oriģinālā iepakojumā.
ABPE tablešu konteineriem: uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH/Alumīnija blisteri kartona kastītē un ABPE tablešu konteineri ar bērniem neatveramu PP aizdari, kas satur 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 vai 200 ilgstošās darbības kapsulu iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare L-1611, Luxembourg
Luksemburga

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

06-0031

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

02.02.2006./.....2011.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2011. gada maijs.