

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flosin 0,4 mg, toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab toimeainena 0,4 mg tamsulosiinvesinikkloriidi.

INN. *Tamsulosinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel.

Oranž/oliivroheline kapsel (19,3 × 6,4 mm). Kapslid sisaldavad valgeid kuni valkjaid pelleteid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eesnäärme healoomulise suurenemisega kaasnevad alumiste kuseteede sümptomid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Annustamine

Neerukahjustuse korral pole annuse kohandamine vajalik. Kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt ka lõik 4.3 Vastunäidustused).

Lapsed

Näidustused tamsulosiini kasutamiseks lastel puuduvad.

Tamsulosiini ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel pole kindlaks tehtud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Üks kapsel ööpäevas võetuna pärast hommikusööki või päeva esimest söögikorda.

Kapsel neelatakse tervena alla ja seda ei tohi purustada ega närida, sest see segab toimeaine modifitseeritult vabastamist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Anamneesis ortostaatiline hüpotensioon.
- Raske maksapuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu teiste alfa1-adrenoretseptorite antagonistide puhul, võib ravi ajal tamsulosiiniga üksikudel juhtudel tekkida vererõhu langus, mis harvadel juhtudel võib põhjustada minestamist. Ortostaatilise hüpotensiooni esimeste nähtude tekkimisel (pearinglus, nõrkus) peab patsient sümptomite taandumiseni istuma või pikali heitma.

Enne ravi alustamist tamsulosiiniga tuleb patsient läbi vaadata, et välistada teiste haiguste olemasolu, mis võivad põhjustada samu sümptomeid kui eesnäärme healoomuline hüperplaasia. Enne ravi algust ja hiljem regulaarsete intervallide järel tuleb sooritada digitaalne rektaalne läbivaatus ja vajaduse korral prostataaspetsiifilise antigeeni (PSA) määramine.

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) patsientide ravile tuleb läheneda ettevaatusega, sest neid patsiente pole uuritud.

Katarakti ja glaukoomi operatsioonil on mõnedel patsientidel, keda ravitakse või on eelnevalt ravitud tamsulosiiniga, täheldatud „operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi“ (ingl *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS, kitsa pupilli sündroomi variant). IFIS võib suurendada silmatüsistuste riski operatsiooni käigus ja pärast seda.

Ravi katkestamist tamsulosiiniga 1...2 nädalat enne katarakti operatsiooni peetakse kasulikuks, kuid ravi katkestamisest saadav kasu pole seni kindlaks tehtud. IFIS-ist on teatatud ka patsientidel, kes on enne katarakti operatsiooni katkestanud pikemaks ajaks ravi tamsulosiiniga.

Patsientidel, kellel plaanitakse katarakti või glaukoomi operatsiooni, ei ole ravi alustamine tamsulosiiniga soovitatav.

Katarakti ja glaukoomi opereeriv arst ja teised oftalmoloogid peavad operatsioonieelse hinnangu käigus välja selgitama, kas katarakti operatsioonile tulevat patsienti ravitakse või on ravitud tamsulosiiniga, et tagada operatsiooni käigus vajalikud meetmed IFIS-i sündroomiga toimetulekuks.

Tamsulosiini ei tohi manustada koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega CYP2D6 aeglase metaboliseerimise fenotüübiga patsientidele.

Tamsulosiini tuleb kasutada ettevaatlikult koos tugevate ja mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Tamsulosiinvesinikkloriidi koosmanustamisel atenolooli, enalapriili või teofülliiniga ei ole koostoimeid täheldatud.

Tamsulosiini plasmakontsentratsioon suureneb koosmanustamisel tsimetidiiniga ja väheneb kooskasutamisel furosemiidiga, aga et tamsulosiini kontsentratsioon püsib normaalses vahemikus, ei ole annuseid vaja kohandada.

In vitro ei muuda ei diasepaam ega propranolool, trikloormetasiid, kloormadinoon, amitriptüliin, diklofenak, glibenklamiid, simvastatiin ega varfariin tamsulosiini vaba fraktsiooni sisaldust inimplasmas. Samuti ei muuda tamsulosiin diasepaami, propranolooli, trikloormetasiidi ega kloormadinooni vabu fraktsioone.

Diklofenak ja varfariin võivad tamsulosiini eritumist siiski kiirendada.

Tamsulosiinvesinikkloriidi samaaegne manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega võib põhjustada tamsulosiinvesinikkloriidi ekspositsiooni suurenemist. Samaaegne manustamine ketokonasooliga (tuntud tugev CYP3A4 inhibiitor) põhjustas tamsulosiinvesinikkloriidi AUC ja C_{max} -i suurenemist vastavalt 2,8 ja 2,2 korda.

Tamsulosiinvesinikkloriidi ei tohi manustada koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega CYP2D6 aeglase metaboliseerimise fenotüübiga patsientidele.

Tamsulosiinvesinikkloriidi tuleb kasutada ettevaatlikult koos tugevate ja mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitoritega.

Tamsulosiinvesinikkloriidi samaaegne manustamine koos tugeva CYP2D6 inhibiitori paroksetiiniga põhjustas tamsulosiini C_{max} -i ja AUC suurenemist vastavalt 1,3 ja 1,6 korda, kuid seda ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Samaaegne manustamine mõne teise alfa₁-adrenoretseptori antagonistiga võib põhjustada vererõhu langust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Tamsulosiin ei ole naistele näidustatud.

Tamsulosiini lühi- ja pikaajalistes kliinilistes uuringutes on täheldatud ejakulatsioonihäireid. Turustamisjärgsel on teatatud ejakulatsioonihäirest, retrograadsest ejakulatsioonist ja ejakulatsiooni puudumisest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tamsulosiini toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud. Patsiendid peavad siiski teadma, et tamsulosiin võib põhjustada pearinglust.

4.8 Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Väga harv (< 1/10 000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Närvisüsteemi häired	Pearinglus (1,3%)	Peavalu	Sünkoop		
Silma kahjustused					Hägune nägemine, nägemishäired
Südame häired		Palpitatsioonid			
Vaskulaarsed häired		Ortostaatiline hüpotensioon			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Nohu			Ninaverejooks
Seedetrakti häired		Kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine			Suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, sügelus, urtikaaria	Angioödeem	Stevensi- Johnsoni sündroom	Multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ejakulatsiooni-häired, retrograadne ejakulatsioon, ejakulatsiooni puudumine			Priapism	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia			

Turuletulekujärgse jälgimise käigus on tamsulosiinraviga seostatud katarakti ja glaukoomi operatsioonil tekkinud kitsa pupilli sündroomi, mida nimetatakse operatsiooniaegseks lõdva iirise sündroomiks (ingl *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS) (vt ka lõik 4.4).

Turuletulekujärgne kogemus: lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on seoses tamsulosiini kasutamisega teatatud kodade fibrillatsioonist, arütmias, tahhükardiast ja düspnoest. Et spontaanselt teatatud sündmused pärinevad ülemaailmsest turuletulekujärgsest kogemusest, ei saa sündmuste sagedust ega tamsulosiini rolli nende põhjustajana hinnata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu:

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamine tamsulosiiniga põhjustab raskeid hüpotensiivseid toimeid. Raskeid hüpotensiivseid toimeid on täheldatud erineva raskusastmega üleannustamise korral.

Ravi

Pärast üleannustamist esineva ägeda hüpotensiooni korral tuleb kardiovaskulaarsüsteemi toetada. Vererõhu ja südame löögisageduse normaliseerimiseks tuleb patsient panna lamavasse asendisse. Kui sellest ei ole abi, tuleb taastada vedelikumaht ja vajaduse korral manustada vasopressoreid. Tuleb jälgida neerufunktsiooni ja rakendada üldisi toetavaid abinõusid. Et tamsulosiin seondub väga suurel määral plasmavalkudega, siis ei ole dialüüsist tõenäoliselt abi.

Imendumise takistamiseks võib esile kutsuda oksendamise. Suurte annustega üleannustamise korral võib teha maoloputust ning manustada aktiivsütt ja osmootset lahtistit, näiteks naatriumsulfaati.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfaadrenoretseptorite antagonistid, eesnäärme healoomulise hüpertroofia korral kasutatavad ained.

ATC-kood: G04CA02.

Toimemehhanism

Tamsulosiin seondub selektiivselt ja konkureerivalt postsünaptiliste alfa_{1A} adrenoretseptoritega, eriti alatüüpidega alfa_{1A} ja alfa_{1D}. Ta kutsus esile eesnäärme ja ureetra silelihaste lõõgastumise.

Farmakodünaamilised toimed

Tamsulosiin suurendab maksimaalset uriini voolukiirust. Ta leevendab obstruktsiooni eesnäärme ja ureetra silelihaste lõõgastamise teel, parandades sellega urineerimisega seotud sümptomeid.

Ravim parandab ka uriini kogumisfaasiga seotud sümptomeid, mille tekkimisel mängib olulist osa põie ebastabiilsus.

Need toimed uriini kogumisfaasi ja urineerimisega seotud sümptomitele säilivad pikaajalisel ravil. Operatsiooni ja kateteriseerimise vajadus lükkub olulisel määral edasi.

Alfa₁-adrenoretseptorite antagonistid võivad perifeerset vastupanu vähendades alandada vererõhku. Tamsulosiiniga läbiviidud uuringutes kliiniliselt olulist vererõhu langust ei täheldatud.

Lapsed

Neuropaatilise põiega lastel viidi läbi topeltpime randomiseeritud platseebokontrollitud annuse määramise uuring. Kokku 161 last (vanuses 2...16 aastat) randomiseeriti ja raviti ühega kolmest tamsulosiini annusest [väike (0,001...0,002 mg/kg), keskmine (0,002...0,004 mg/kg) ja suur (0,004...0,008 mg/kg)] või platseebot. Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide arv, kelle detruusori lekkerõhk (ingl *leak point pressure*, LPP) vähenes kuni < 40 cm H₂O kahe hindamise alusel samal päeval. Teised tulemusnäitajad olid detruusori lekkerõhu tegelik ja protsentuaalne vähenemine võrreldes esialgsega, hüdronefroosi ja hüdroureteri paranemine või stabiliseerumine ja kateteriseerimisel saadud uriini mahu muutus ning kateteriseerimispäevikutel märgitud kordade arv, mil patsient oli kateteriseerimisel märg. Statistiliselt olulist erinevust platseeborühma ja ühegi tamsulosiini annuserühma vahel kolmest ei leitud esmase ega ühegi teise tulemusnäitaja osas. Ühegi annuse puhul ei täheldatud annusele vastamist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tamsulosiin imendub seedetraktist kiiresti ning selle biosaadavus on peaaegu täielik. Imendumine aeglustub ravimi manustamisel vahetult pärast sööki. Imendumise stabiilsus tagatakse tamsulosiini manustamisega alati pärast sama söögikorda. Tamsulosiinil on lineaarne kineetika.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu kuus tundi pärast tamsulosiini üksikannuse manustamist toidukorra järel. Tasakaaluseisund saavutatakse korduvate annuste manustamisel viiendaks ravipäevaks ja sel juhul on C_{max} ligikaudu 2/3 kõrgem võrreldes ühekordse annuse järgselt saavutatava väärtusega. Kuigi seda on täheldatud vaid eakatel patsientidel, on sarnane efekt oodatav ka nooremate patsientide puhul.

Tamsulosiini plasmakontsentratsioonid varieeruvad nii ühekordse kui ka korduva manustamise korral individuaalselt väga palju.

Jaotumine

Inimestel seondub tamsulosiin rohkem kui 99% ulatuses plasmavalkudega. Ravimi jaotusruumala on väike (ligikaudu 0,2 l/kg).

Biotransformatsioon

Tamsulosiin metaboliseerub esmasel passaažil vähe ja aeglaselt. Enamus tamsulosiinist on plasmas muutumatu kujul. Ravim metaboliseeritakse maksas.

Rottidel põhjustas tamsulosiin vaid vähest maksa mikrosomaalsete ensüümide induktsiooni.

Ükski metaboliitidest pole lähteühendist aktiivsem.

Eritumine

Tamsulosiin ja selle metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga ja ligikaudu 9% ravimist eritub muutumatu kujul.

Täis kõhuga manustatud tamsulosiini üksikannuse eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 10 tundi ning tasakaaluolekus 13 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ravimi toksilisust nii ühekordse kui ka korduvate annuste manustamiste korral on uuritud hiirtel, rottidel ja koertel. Rottidel on uuritud ka reproduktiivsusega seotud toksilisust, hiirtel ja rottidel kartsinogeensust ning *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisust.

Tamsulosiini suurte annuste üldine toksilisuse profiil vastab α_1 -adrenoretseptorite antagonistide teadaolevatele farmakoloogilistele toimetetele.

Koertel sedastati väga suurte annuste kasutamisel muutused EKG-s. Siiski ei ole nimetatud muutused tõenäoliselt kliinilise tähtsusega. Tamsulosiinil ei ole täheldatud olulisi genotoksilisi omadusi.

Emastel hiirtel ja rottidel on täheldatud tamsulosiini kasutamisel suuremat rinnanäärmete proliferatiivsete muutuste esinemissagedust. Nimetatud muutusi, mida tõenäoliselt vahendab hüperprolaktineemia ja mis esinevad ainult suurte annuste korral, peetakse ebaolulisteks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalne tselluloos
Metakrüülhappe etüülakrülaatkopolümeer
Polüsorbaat 80
Naatriumlaurüülsulfaat
Trietüültsitraat
Talk

Kapsli kest

Želatiin
Indigotiin (E 132)
Titaandioksiid (E 171)
Kollane raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)
Must raudoksiid (E 172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakendid: säilitada originaalpakendis.

Purgid: hoida purk tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blisterpakendid pappkarpides ja HDPE purgid lapsekindla PP-st korgiga, mis sisaldavad 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 või 200 toimeainet modifitseeritud vabastavat kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

500505

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2014