

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TAMOSIN

0,4 mg

kapsula s produženim oslobađanjem, tvrda

tamsulozin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula s produženim oslobađanjem sadrži 0,4 mg tamsulozinhlorida.

Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s produženim oslobađanjem, tvrda.

TAMOSIN 0,4 mg kapsula s produženim oslobađanjem sadrži granulat bijele do žućkaste boje u tvrdj kapsuli narančastog tijela i narančaste kapice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje simptoma donjeg mokraćnog trakta (engl. lower urinary tract symptoms, LUTS) udruženih s benignom hiperplazijom prostate (BHP).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna kapsula s produženim oslobađanjem jedanput na dan, nakon doručka ili prvog dnevnog obroka.

Kapsula se mora progutati cijela. Drobljenje ili žvakanje kapsule može ometati produženo oslobađanje aktivnog sastojka lijeka.

Kod oštećenja bubrega nije potrebno podešavati dozu, a jednako tako kod blažeg i umjerenog oštećenja jetre ne treba podešavati dozu lijeka (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene TAMOSIN kapsula u pedijatrijskoj populaciji.

Sigurnost i efikasnost tamsulozina kod djece mlađe od 18 godina nije ispitana. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 5.1.

Način primjene

Kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

Tamsulozin se ne smije primijeniti kod bolesnika kod kojih postoji:

- preosjetljivost na tamsulozin ili neki od pomoćnih sastojaka lijeka (pobrojanih u dijelu 6.1)
- anamnestički podatak o ortostatskoj hipotenziji
- teško zatajivanje jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kao i kod drugih alfa₁-blokatora, u pojedinačnim slučajevima pri primjeni tamsulozina može doći do sniženja krvnog pritiska, što rijetko uzrokuje sinkopu. Kod prvih znakova ortostatske hipotenzije (omaglica, slabost) bolesnik treba sjesti ili leći do nestanka simptoma.

Prije početka liječenja tamsulozinom, bolesnika treba pregledati kako bi se isključila druga stanja koja mogu imati iste simptome kao i benigna hiperplazija prostate. Prije početka liječenja, a zatim

redovito u određenim vremenskim razmacima, preporučuje se digitorektalni pregled prostate te prema potrebi određivanje vrijednosti prostata-specifičnog antigena (PSA) u serumu.

Kod bolesnika s teško poremećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min) potreban je oprez jer primjena tamsulozina nije klinički ispitana kod tih bolesnika.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. intraoperative floppy iris syndrome, IFIS) je uočen za vrijeme operacije katarakte kod bolesnika koji su na terapiji tamsulozinom ili kod bolesnika koji su prethodno liječeni tamsulozinom. IFIS može dovesti do povećanja proceduralnih komplikacija tokom operacije. Ne preporučuje se započeti primjenu tamsulozina kod bolesnika kojima je planirana operacija katarakte. Prekid liječenja tamsulozinom 1-2 sedmice prije operacije katarakte se smatra korisnim, ali stvarna korist i potrebno trajanje prekida terapije prije operacije katarakte do sada nisu utvrđeni.

IFIS je također uočen i u bolesnika koji su na duži vremenski period prije navedenih operacija prestali uzimati tamsulozinklorid. Početak terapije tamsulozinkloridom u bolesnika kojima je zakazana operacija katarakte ili glaukoma se ne preporučuje.

Tokom predoperativnih pretraga, oftalmolog treba uzeti u obzir da li su bolesnici kod kojih treba biti urađena operacija katarakte bili liječeni ili se liječe tamsulozinom kako bi se osigurale potrebne mjere za kontrolu IFIS-a tokom operacije.

Tamsulozinklorid se ne bi trebao kombinirati sa snažnim inhibitorima CYP3A4 u bolesnika sa slabo metabolizirajućim fenotipom CYP2D6. Tamsulozinklorid se mora primijeniti s oprezom kada se kombinira sa snažnim i umjerenim CYP3A4 inhibitorima (vidjeti dio 4.5.).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Studije interakcija su izvedene samo na odraslim osobama.

Nisu uočene interakcije pri istovremenoj primjeni tamsulozina s atenololom, enalaprilom, ili teofilinom.

Istovremena primjena cimetidina može povećati nivo tamsulozina u plazmi, dok primjena furosemda može smanjiti nivo tamsulozina u plazmi. Ako koncentracija tamsulozina ostaje u granicama normale, nije potrebno prilagođavati dozu.

Diazepam, propranolol, triklometiazid, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin i varfarin ne utiču na slobodnu frakciju tamsulozina u plazmi, u *in vitro* uslovima. Isto tako tamsulozin ne utiče na slobodnu frakciju diazepama, propranolola, triklometiazida i klormadinona.

Pri istodobnoj primjeni tamsulozinklorida sa snažnim inhibitorima CYP3A4 može doći do povećane izloženosti tamsulozinkloridu. Istodobna primjena s ketokonazolom (poznati snažni inhibitor CYP3A4) rezultirala je povećanjem vrijednosti AUC i Cmax tamsulozinklorida za faktor 2,8 odnosno 2,2.

Tamsulozinklorid se ne smije davati u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4 bolesnicima koji su slabi metabolizatori CYP2D6 fenotipa. Tamsulozinklorid se mora koristiti s oprezom u kombinaciji sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4.

Istodobna primjena tamsulozinklorida i paroksetina, snažnog inhibitora CYP2D6, rezultirala je porastom Cmax i AUC tamsulozina za faktor 1,3 odnosno 1,6, ali ova se povećanja ne smatraju klinički značajnima.

Pri istovremenoj primjeni tamsulozina s drugim blokatorima alfa₁-adrenergičkih receptora, postoji rizik hipotenzivnog efekta.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Tamsulozin nije namijenjen za primjenu u žena.

Primijećeni su poremećaji ejakulacije u kratkotrajnim i dugotrajnim kliničkim ispitivanjima s tamsulozinom. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su slučajevi poremećaja ejakulacije, retrogradne ejakulacije i nemogućnosti ejakulacije.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema podataka koji bi potvrdili da primjena tamsulozina utiče na upravljanje motornim vozilima ili mašinama. Bolesnike treba upozoriti o mogućoj pojavi omaglice.

4.8 Neželjeni efekti

	česti (>1/100, <1/10)	manje česti (>1/1.000, <1/100)	rijetki (>1/10.000, <1/1.000)	vrlo rijetki (<1/10.000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
poremećaji nervnog sistema	omaglica (1,3%)	glavobolja	sinkopa		
Poremećaji oka					zamagljen vid*, oštećenje vida*
srčani poremećaji		palpitacije			
vaskularni poremećaji		ortostatska hipotenzija			
poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i sredogruđa		rinitis			epistaksa*
gastrointestinalni poremećaji		zatvor, proljev, mučnina, povraćanje			suha usta*
poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež, urtikarija	angioedem	Stevens- Johnson sindrom	multiformni eritem*, eksfolijativni dermatitis*
poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	poremećaj ejakulacije uključujući retrogradnu ejakulaciju i nemogućnost ejakulacije			prijapizam	
opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija			

*primijećeno nakon stavljanja lijeka u promet

Tokom operacije katarakte može se pojaviti stanje uske pupile, poznato kao intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. intraoperative floppy iris syndrome, IFIS) koji se povezuje s liječenjem tamsulozinom i primjećen je u postmarketinškim praćenjima (vidjeti dio 4.4).

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet: uz gore navedene neželjene efekte, pri uzimanju tamsulozina prijavljene su atrijska fibrilacija, aritmija, tahikardija i dispneja. Budući da je riječ o

spontanim prijavama neželjenih događaja nakon stavljanja lijeka u promet iz cijelog svijeta, njihova učestalost ni povezanost s tamsulozinom ne mogu se pouzdano odrediti.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIHS. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Simptomi

Predoziranje tamsulozinkloridom može potencijalno rezultirati teškim hipotenzivnim učincima. Teški hipotenzivni učinci primijećeni su pri različitim razinama predoziranja.

Liječenje

U slučaju pojave hipotenzije nakon predoziranja, potrebne su mjere za održavanje kardiovaskularne funkcije. Vrijednosti krvnog pritiska i frekvencije srca mogu se vratiti u normalu tako da se bolesnik stavi u ležeći položaj. Ako to ne pomogne, mogu se upotrijebiti otopine za korekciju volumena te prema potrebi vazopresori.

Potrebno je uvesti opšte suportivne mjere, uz praćenje rada bubrega. Hemodijaliza najvjerojatnije neće biti djelotvorna budući da se tamsulozin čvrsto veže za proteine plazme.

Izazivanje povraćanja može se primijeniti da bi se spriječila apsorpcija tamsulozina. Ako se radi o većim količinama lijeka, treba isprati želudac, dati aktivni ugljen te osmotski laksativ kao što je natrijev sulfat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na mokraćni sistem, antagonisti alfa₁-adrenergičkih receptora.

ATC oznaka: G04CA02.

Lijekovi isključivo za liječenje bolesti prostate.

Mehanizam djelovanja

Tamsulozin se selektivno i kompetitivno veže za postsinaptičke alfa₁-receptore, posebno za podvrstu alfa_{1A}, koji opuštaju glatke mišiće prostate i uretre.

Farmakodinamski efekti

Tamsulozin povećava maksimalni protok urina opuštajući glatke mišiće prostate i uretre, čime se smanjuje opstrukcija i time olakšava pražnjenje mokraćnog mjehura.

Ublažava i simptome zadržavanja urina, pri čemu nestabilnost mokraćnog mjehura ima važnu ulogu.

Za vrijeme dugoročne terapije lijek ima efekte na zadržavanje mokraće i funkciju mokrenja, a rezultat toga je značajno odgođena potreba za hirurškim zahvatom.

Alfa₁-blokatori mogu sniziti krvni pritisak smanjivanjem periferne rezistencije.

Tokom ispitivanja s tamsulozinom nije uočeno klinički značajno snižavanje krvnog pritiska.

Pedijatrijska populacija

Dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolisano ispitivanje raspona doza provedeno je u djece s neuropatskim mokraćnim mjehurom. Randomizirano je ukupno 161 dijete (u dobi od 2 do 16 godina) i primalo jednu od tri doze tamsulozina (mala-0,001 do 0,002 mg/kg; srednja-0,002 do 0,004 mg/kg; velika-0,004 do 0,008 mg/kg) ili placebo. Primarni ishod bio je broj ispitanika kod kojih se pritisak pri početnom bijegu urina kod nevoljne kontrakcije detruzora (engl. Leak point pressure, LPP) smanjio na <40 cm H₂O, i to na temelju dva mjerenja obavljena istog dana. Sekundarni ishodi bili su: brojčana i postotna promjena pritiska pri početnom bijegu urina kod nevoljne kontrakcije detruzora, poboljšanje ili stabilizacija hidronefroze ili hidrouretera, te promjena volumena urina mjerena kateterizacijom i brojem nevoljnih mokrenja u vrijeme kateterizacije, navedenih u dnevnicima o kateterizaciji. Nije bilo statistički značajne razlike ni u primarnom ni u sekundarnim ishodima između skupine koja je uzimala placebo i skupina koje su uzimale tamsulozin u bilo kojoj od tri doze. Nije bilo odgovora ovisnih o dozi ni pri jednoj od primijenjenih doza.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tamsulozin se apsorbira iz crijeva i gotovo je u potpunosti bioraspoloživ. Apsorpcija se smanjuje neposredno nakon obroka. Ravnomjernost apsorpcije može se pospješiti tako da se tamsulozin uzima uvijek nakon istog obroka.

Farmakokinetika tamsulozina je linearna.

Maksimalna koncentracija tamsulozina u plazmi postiže se u prosjeku za 6 sati nakon jednokratne doze uzete nakon obroka. U ravnotežnom stanju, koje se pri višekratnom doziranju postiže za 5 dana, maksimalna koncentracija je u bolesnika za otprilike dvije trećine viša nego nakon jednokratne doze. Iako je to primijećeno u starijih bolesnika, slično možemo očekivati i u bolesnika mlađe dobi.

Među bolesnicima postoje znatne razlike u plazmatskim nivoima lijeka nakon jednokratne doze, kao i nakon višekratnih doza.

Distribucija

U muškaraca, približno 99% tamsulozina se veže za proteine plazme, a volumen distribucije je malen (oko 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Tamsulozin ima slab efekat prvog prolaza kroz jetru, što znači da se sporo metabolizira. Tamsulozin se većim dijelom u plazmi nalazi u nepromijenjenom obliku, a metabolizira se u jetri.

U štakora je tamsulozin izazvao neznatnu indukciju mikrosomalnih enzima jetre.

In vitro rezultati ukazuju na to da su u metabolizam tamsulozina uključeni CYP3A4 i CYP2D6, s mogućim manjim utjecajem ostalih CYP izoenzima. Inhibicija CYP3A4 i CYP2D6 enzima koji metaboliziraju lijek može dovesti do povećane izloženosti tamsulozinkloridu (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Nijedan od metabolita nije aktivniji od originalnog lijeka.

Eliminacija

Tamsulozin i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju urinom, pri čemu se 9% izlučuje u nepromijenjenom obliku.

Nakon jednokratne doze tamsulozina nakon obroka izmjereno poluvrijeme eliminacije iznosi 10 sati, a nakon postizanja stanja dinamičke ravnoteže 13 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti nakon jednokratne i višekratne primjene tamsulozina provedena su na miševima, štakorima i psima. Uz to, na štakorima su provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti, na miševima i štakorima ispitivanja kancerogenosti, te *in vivo* i *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti.

Opšti profil toksičnosti, određen pri velikim dozama tamsulozina, podudaran je s poznatim farmakološkim efektima antagonista alfa₁-adrenergičkih receptora.

Pri vrlo velikim dozama kod pasa su uočene promjene EKG-a. Te promjene nisu ocijenjene kao klinički značajne. Tamsulozin nije pokazao genotoksična svojstva.

Postoje izvještaji o povećanoj učestalosti proliferativnih promjena u mliječnim žlijezdama ženki štakora i miševa. Ti nalazi, koji su vjerovatno posljedica hiperprolaktinemije i koji su se pojavili samo pri velikim dozama, ocijenjeni su kao nevažni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Granulat:

natrijev alginat
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1
gliceroldibehenat
maltodekstrin
natrijev laurilsulfat
makrogol 6000
polisorbat 80
natrijev hidroksid
simetikon emulzija 30%
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Kapsula:

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti i crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

30 (2x15) kapsula u PVC/PVDC/Al blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nije primjenjivo.

7. **NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO,
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Farmavita d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

8. **BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
04-07.3-2-4862/23 od 24.06.2024.

9. **DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**
24.06.2024.