

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

APERTO

0,4 mg

kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, tvrda
tamsulozin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula sa modifikovanim oslobađanjem sadrži:
tamsulozin-hidrohlid 0,4 mg

Za pomoćne supstance vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, tvrda.

Tvrda želatinska kapsula, kape maslinasto zelene boje i tijela narandžaste boje. Na kapi je odštampana oznaka „TSL 0,4“. Kapa i tijelo imaju jednu crnu liniju na vrhu. Kapsula je punjena peletama bijele do skoro bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomi donjeg urinarnog trakta (LUTS) povezani sa benignom hiperplazijom prostate (BPH).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna kapsula dnevno oralno. Kapsulu uzeti nakon doručka ili prvog dnevnog obroka.

Kapsulu treba progutati cijelu. Ne smije se gristi niti žvakati jer bi to spriječilo produženo otpuštanje aktivne supstance.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Kod pacijenata sa blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 4.3. Kontraindikacije).

Djeca

Ne postoji relevantna indikacija za primjenu lijeka Aperto kod djece. Bezbjednost i efikasnost tamsulozina kod djece mlađe od 18 godina nisu utvrđeni. Trenutno dostupni podaci opisani su dijelu 5.1.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na tamsulozin (uključujući i lijekom uzrokovan angioedem) ili bilo koju drugu pomoćnu supstancu u lijeku.
- Ortostatska hipotenzija u anamnezi.
- Teška insuficijencija jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Kao i prilikom korišćenja drugih α_1 -blokatora, kod pojedinih pacijenata se prilikom upotrebe tamsulozina može javiti pad krvnog pritiska i rijetko, kao posljedica toga, sinkopa. Prilikom pojave prvih znakova ortostatske hipotenzije (vrtoglavica, slabost), pacijent bi trebalo da sjedne ili legne do prestanka ovih simptoma.

Pacijente treba pregledati prije započinjanja terapije tamsulozinom da bi se isključilo prisustvo drugih bolesti koje mogu izazvati simptome slične simptomima benigne hiperplazije prostate. Potrebno je izvršiti digitalni rektalni pregled prostate i, ako je potrebno, odrediti vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) prije započinjanja terapije, i redovno tokom terapije.

Terapiju pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 10 ml/min) treba sprovoditi sa velikim oprezom, zbog nedostatka iskustva u liječenju ovakvih pacijenata.

Kod nekih pacijenata u toku operacije katarakte i glaukoma, ili onih na prethodnoj terapiji tamsulozinom, može doći do pojave *intraoperativnog iris floppy sindroma* (eng. *IFIS - vrsta sindroma male zjenice*). IFIS može povećati rizik od komplikacija na oku za vrijeme ili nakon operacije. Smatra da je prekid liječenja tamsulozinom 1-2 nedjelje prije operacije katarakte ili glaukoma koristan, iako korist od prekida terapije nije dokazana. IFIS je takođe zabilježen i kod pacijenata koji u dužem vremenskom periodu prije operacije katarakte nisu koristili tamsulozin. Ne preporučuje se započinjanje terapije tamsulozinom kod pacijenata kod kojih je planirana operacija katarakte ili glaukoma.

U toku preoperativne pripreme pacijenta, očni hirurg i tim oftalmologa moraju da provjere da li su pacijenti kojima je zakazana operacija katarakte ili glaukoma prethodno liječeni ili su na terapiji tamsulozinom, u cilju preduzimanja odgovarajućih mjera ukoliko u toku operacije dođe do pojave *IFIS* sindroma.

Tamsulozin hidrohlorid ne treba primjenjivati u kombinaciji sa jakim inhibitorima CYP3A4 kod pacijenata koji su fenotipski slabi metabolizeri CYP2D6.

Tamsulozin hidrohlorid treba sa oprezom koristiti u kombinaciji sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4 (*vidjeti odjeljak 4.5*).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija su rađene samo kod odraslih pacijenata.

Nisu prijavljene interakcije kada je tamsulozin primjenjivan istovremeno sa atenololom, enalaprilom ili teofilinom.

Istovremena primjena sa cimetidinom dovodi do porasta, a sa furosemidom do pada nivoa tamsulozina u plazmi, ali u opsegu uobičajenih terapijskih vrijednosti, pri čemu nije potrebno podešavanje doze.

In vitro diazepam, kao ni propranolol, trihlormetiazid, hlormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin i varfarin nisu doveli do promjene slobodne frakcije tamsulozina u plazmi kod ljudi. S druge strane, ni tamsulozin ne mijenja slobodne frakcije diazepama, propranolola, trihlormetiazida i hlormadinona. Diklofenak i varfarin međutim, mogu povećati stepen eliminacije tamsulozina.

Istovremena primjena tamsulozin hidrohlorida sa jakim inhibitorima CYP3A4 može dovesti do povećane raspoloživosti tamsulozin hidrohlorida. Istovremena primjena sa ketokonazolom (poznatim jakim inhibitorom CYP3A4) dovodi do porasta AUC i C_{max} tamsulozin hidrohlorida 2,8 odnosno 2,2 puta. Tamsulozin hidrohlorid ne treba primjenjivati istovremeno sa jakim inhibitorima CYP3A4 kod pacijenata koji su fenotipski slabi metabolizeri CYP2D6.

Tamsulozin s oprezom treba primjenjivati u kombinaciji sa jakim i umjerenim inhibitorima CYP3A4. Istovremena primjena tamsulozin hidrohlorida sa paroksetinom, jakim inhibitorom CYP2D6, dovodi do povećanja C_{max} i AUC tamsulozina za faktor 1,3 odnosno 1,6 pri čemu ovo povećanje nema klinički značaj.

Istovremena primjena sa drugim antagonistima alfa1-adrenoreceptora može da dovede do hipotenzije.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Aperto nije indikovano za primjenu kod žena.

Opisani su poremećaji sa ejakulacijom u kratkim i dugim kliničkim ispitivanjima tamsulozina. Nakon uvođenja lijeka na tržište prijavljeni su poremećaji ejakulacije, retrogradna ejakulacija i nedostatak ejakulacije.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Ispitivanja o uticaju na psihofizičke sposobnosti nisu sprovedena. Ipak, potrebno je pacijentima skrenuti pažnju na moguću pojavu vrtoglavice tokom terapije tamsulozinom.

4.8. Neželjena dejstva

<i>MedDRA klasifikacija sistema organa</i>	<i>Česta (>1/100, <1/10)</i>	<i>Manje česta (>1/1000, <1/100)</i>	<i>Rijetka (>1/10000, <1/1000)</i>	<i>Veoma rijetka (<1/10000)</i>	<i>Nepoznato Ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka</i>
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Vrtoglavica (1,3%)	Glavobolja	Sinkopa		
<i>Poremećaj oka</i>					Nejasan vid* Oštećenje vida*
<i>Srčani poremećaji</i>		Palpitacije			
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Ortostatska hipotenzija			
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		Rinitis			Epistaksa *
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		Opstipacija, dijareja, nauzeja, povraćanje			Suva usta *
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Raš, pruritus, urtikarija	Angioedem	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i>	Multiformni eritem* Eksfolijativni dermatitis*
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki</i>	Poremećaji ejakulacije uključujući retrogradnu ejakulaciju i nedostatak ejakulacije			Prijapizam	
<i>Opšti poremećaji i promjene na mjestu primjene</i>		Astenija			

*Prijavljeno poslije uvođenja lijeka na tržište

Tokom post-marketinškog praćenja je uočeno da se tokom operacije katarakte i glaukoma može javiti sindrom male zjenice *Intraoperativni Floppy Iris Sindrom (IFIS)* koji se povezuje sa terapijom tamsulozinom (vidjeti dio 4.4).

Post-marketinško iskustvo: pored gore navedenih neželjenih reakcija, tokom primjene tamsulozina su prijavljene i atrijalna fibrilacija, aritmija, tahikardija i dispneja. Budući da su izvještaji o ovim spontano prijavljenim reakcijama prikupljeni iz cijelog svijeta tokom post-marketinškog praćenja, njihova učestalost i uloga tamsulozina u njihovom nastanku se ne mogu sa sigurnošću utvrditi.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, 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 koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) u kojoj više informacija možete dobiti u nasoj 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 tamsulozin- hidrohloridom može potencijalno dovesti do ozbiljnih hipotenzivnih efekata. Ozbiljni hipotenzivni efekti su prijavljeni prilikom različitih stepena predoziranja.

Terapija

U slučaju akutne hipotenzije kao posljedice predoziranja, neophodna je suportivna terapija u cilju održavanja kardiovaskularne funkcije. Krvni pritisak i srčana frekvencija se mogu normalizovati postavljanjem pacijenta u ležeći položaj. Ukoliko to ne pomogne mogu se primijeniti plazma ekspanderi i, po potrebi, vazopresori. Potrebno je pratiti renalnu funkciju i primijeniti opšte suportivne mjere. Dijaliza nije od pomoći, jer se tamsulozin u visokom stepenu vezuje za proteine plazme.

U cilju sprečavanja resorpcije mogu pomoći mjere poput emeze. U slučaju da je došlo do ingestije velike doze tamsulozina, mogu se primijeniti gastična lavaža, aktivni uglj i osmotski aktivni laksativ poput natrijum- sulfata.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antagonist α_1 - adrenergičkih receptora
ATC kod: G04CA02.

Ovaj lijek se primjenjuje isključivo u terapiji oboljenja prostate.

Mehanizam dejstva

Tamsulozin se selektivno i kompetitivno vezuje za postsinaptičke α_1 - adrenergičke receptore, posebno podtip α_{1A} i α_{1D} , koji dovode do relaksacije glatkih mišića prostate i glatkih mišića uretre.

Farmakodinamski efekti

Tamsulozin povećava maksimalni protok urina redukcijom napetosti glatkih mišića u prostati i uretri, na taj način smanjujući opstrukciju.

Tamsulozin takođe poboljšava simptome nakupljanja urina u kojima nestabilnost bešike i imaju značajnu ulogu. Ovi efekti na simptome nakupljanja i pražnjenja održavaju se u toku dugotrajnog liječenja. Značajno se odlaže potreba za hirurškom intervencijom ili kateterizacijom.

Blokatori α_1 -adrenergičkih receptora mogu sniziti krvni pritisak smanjujući periferni otpor. U toku kliničkih studija prilikom upotrebe tamsulozina nije primijećeno klinički značajno sniženje krvnog pritiska.

Djeca

U dvostruko slijepoj, randomizovanoj, placebo kontrolisanoj studiji u kojoj su određivane doze urađena je kod djece koja imaju neuropatiju bešike. Ukupno je 161 dijete (starosti 2 do 16 godina) randomizovano i liječeno sa nekim od tri dozna nivoa tamsulozina (mala doza [0.001 do 0.002 mg/kg], srednja [0.002 do 0.004 mg/kg] i velika doza [0.004 do 0.008 mg/kg], ili placebo. Primarni parameter bio je broj pacijenata kod kojih došlo do smanjenja pritiska u detrusoru (LPP) do <40 cm H₂O na osnovu dvije procjene istog dana. Sekundarni parametric bili su: aktuelna i procentualna promjena u odnosu na početnu vrijednost LPP, poboljšanje ili stabilizacija hidronefroze i hidrouretera i promjena zapremine urina nakon kateterizacije i broj mokrenja u vrijeme kateterizacije prema dnevniku. Nije bilo statistički značajne razlike između grupe sa placebo i bilo koje od tri grupe sa tamsulozinom u primarnim ili sekundarnim parametrima. Nije primijećena dozna zavisnost kod bilo kog doznog nivoa.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Tamsulozin- hidrohlorid se resorbuje iz crijeva i bioraspoloživost je skoro potpuna.

Resorpcija tamsulozin- hidrohlorida se smanjuje neposredno nakon obroka.

Ujednačenost resorpcije se može postići ukoliko pacijent tamsulozin pije svakog dana nakon istog obroka.

Tamsulozin pokazuje linearnu kinetiku.

Nakon primjene pojedinačne doze tamsulozina nakon obroka, maksimalne koncentracije tamsulozina u plazmi se postižu za oko 6 sati. U ravnotežnom stanju, koje se postiže 5 dana nakon ponovljenog doziranja C_{max} je za oko 2/3 viši nego onaj postignut nakon pojedinačnog doziranja. Iako je sve ovo primijećeno kod starijih pacijenata, isto se očekuje i kod mlađih osoba.

Postoje znatne interindividualne varijacije u nivou lijeka koji se postiže u plazmi i nakon pojedinačnog i nakon multiplog doziranja.

Distribucija

Kod muškaraca, 99% tamsulozina se vezuje za proteine plazme i volumen distribucije je mali (oko 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Tamsulozin pokazuje mali efekat prvog prolaska kroz jetru i sporo se metaboliše. Većina tamsulozina je prisutna u plazmi u nepromijenjenom obliku. Metaboliše se u jetri.

U studijama na pacovima utvrđeno je da tamsulozin u neznatnoj mjeri indukuje mikrozomalne enzime jetre.

Rezultati dobijeni *in vitro* sugerišu da se metabolizam tamsulozina uglavnom obavlja preko CYP3A4 i CYP2D6 i minorno preko drugih CYP izoenzima. Inhibicija CYP3A4 i CYP2D6 koji metabolišu lijek može dovesti do povećane raspoloživosti tamsulozin- hidrokloridu (*vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5*).

Nijedan od metabolita nije aktivniji od same aktivne supstance.

Eliminacija

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

Nakon primjene pojedinačne doze tamsulozina nakon obroka i u ravnotežnoj koncentraciji zabilježena poluvremena eliminacije kod pacijenata su bila približno 10, odnosno, 13 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Radene su studije toksičnosti nakon primjene jedne doze ili ponovljenog doziranja kod miševa, pacova i pasa. Pored toga radene su i studije reproduktivne toksičnosti kod pacova, karcinogenosti kod miševa i pacova, kao i *in vitro* i *in vivo* studije genotoksičnosti.

Opšti profil toksičnosti koji se uočava prilikom primjene velikih doza tamsulozina ne odstupa od poznatih farmakoloških dejstava α_1 -adreničkih blokatora. Kod veoma velikih doza uočene su promjene na EKG-u kod pasa. Smatra se da ovaj odgovor nije od kliničkog značaja. Tamsulozin nije pokazao genotoksična svojstva.

Prijavljena je povećana incidenca proliferativnih promjena mliječnih žlijezda ženki pacova i miševa. Ovi nalazi, koji su vjerovatno uzrokovani hiperprolaktinemijom i javljaju se jedino prilikom primjene tamsulozina u velikim dozama, se smatraju beznačajnim.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

Sadržaj kapsule: Celuloza, mikrokristalna; Metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1) disperzija 30%; Polisorbat 80; Natrijum lauril sulfat; Trietilcitrat; Talk; Prečišćena voda

Sastav želatinske kapsule No 2: Želatin; Indigo karmin-FD&C Blue 2 (E 132); Titan-dioksid (E 171); Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172); Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172); Gvožđe (III)-oksid, crni (E 172)

Štampa na kapsuli: Šelak Glaze-45%; Gvožđe (III)-oksid, crni; Propilenglikol

6.2. Inkompatibilnost

Nije relevantno za preparat.

6.3. Rok upotrebe

30 mjeseci.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Blister (PVC/PE/PVDC/Al) sa 10 kapsula sa modifikovanim oslobađanjem.

Kutija sadrži tri blistera (ukupno 30 kapsula sa modifikovanim oslobađanjem).

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka
Neupotrijebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Aperto, kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, tvrda, 0,4 mg: 04-07.3-2-9266/19 od 16.04.2020.