

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TAMLOS
0,4 mg, kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, tvrda
tamsulosin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, tvrda sadrži 0,4 mg tamsulosin-hidrohlorida.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, tvrda.

Tvrde, želatinske kapsule sa tijelom narandžaste boje i kapom maslinaste boje. Kapsule su punjene sa peletama bijele do skoro bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje funkcionalnih simptoma benigne hiperplazije prostate (BPH).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna kapsula dnevno, koju treba uzeti poslije doručka ili prvog obroka u toku dana.

Nije potrebno prilagođavanje doze prilikom oštećenja bubrega. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagom ili umjerenom insuficijencijom jetre (pogledati dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene tamsulosin kapsula u pedijatrijskoj populaciji. Bezbjednost i efikasnost tamsulosina kod djece mlađe od 18 godina nije još ustanovljena. Trenutno postojeći podaci opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene lijeka

Za oralnu primjenu.

Kapsulu treba progutati cijelu i ne treba je mrviti ili žvakati, jer to može poremetiti modifikovano oslobađanje aktivne supstance.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na druge sastojke lijeka (pogledati dio 6.1).
- Ortostatska hipotenzija u anamnezi.
- Teška insuficijencija jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kao i kod drugih alfa₁-blokatora, u pojedinačnim slučajevima može doći do pada krvnog pritiska tokom terapije tamsulosinom, što posljedično, rijetko, može dovesti do pojave sinkope. Prilikom pojave prvih znakova ortostatske hipotenzije (vrtoglavica, slabost), pacijent treba da sjedne ili legne dok simptomi ne prestanu.

Prije počinjanja terapije lijekom Tamlos, pacijenta bi trebalo ispitati da bi se isključilo prisustvo drugih bolesti koje mogu izazvati iste simptome koji se javljaju kod benigne hiperplazije prostate. Prije početka terapije, kao i u redovnim intervalima tokom terapije, potrebno je uraditi digitalni rektalni pregled i ukoliko je potrebno, odrediti specifični antigen prostate (PSA).

Liječenje pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min) treba sprovoditi sa velikim oprezom, jer nema podataka o liječenju ovakvih pacijenata.

Intraoperativni sindrom prolabirane šarenice (engl. IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome), jedan od oblika sindroma malih zjenica uočen je za vrijeme operacije katarakte i glaukoma kod nekih pacijenata koji su na terapiji tamsulosin-hidrohloridom ili su bili na terapiji tamsulosin-hidrohloridom. Ovaj sindrom (IFIS) može povećati rizik od komplikacija oka u toku i nakon operacije. Smatra se da prekid tretmana tamsulosin-hidrohloridom jednu do dvije sedmice prije operacije katarakte ili glaukoma može biti koristan, ali korist od prekida terapije nije utvrđena.

IFIS je takođe zabilježen i kod pacijenata koji su u dužem periodu prije navedenih operacija prestali da uzimaju tamsulosin. Ne preporučuje se počinjanje terapije tamsulosin-hidrohloridom kod pacijenata kojima je zakazana operacija katarakte ili glaukoma.

Tokom preoperativne pripreme, potrebno je da hirurzi i tim oftalmologa provjere da li se pacijenti kojima je zakazana operacija katarakte ili glaukoma, liječe ili su prethodno liječeni tamsulosinom, u cilju preduzimanja odgovarajućih mjera ukoliko u toku operacije dođe do pojave IFIS sindroma.

Tamsulosin-hidrohlorid ne treba davati u kombinaciji sa jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol) kod pacijenata koji su po fenotipu slabi metabolizeri CYP2D6. Tamsulosin-hidrohlorid treba koristiti sa oprezom u kombinaciji sa jakim (npr. ketokonazol) i umjerenim (npr. eritromicin) inhibitorima CYP3A4 (pogledati dio 4.5).

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija koje su urađene samo kod odraslih.

Nisu uočene interakcije kada je tamsulosin istovremeno primjenjivan sa atenololom, enalaprilom ili teofilinom.

Istovremeno uzimanje cimetidina može dovesti do porasta koncentracije tamsulosina u plazmi, a do smanjenja tokom uzimanja sa furosemidom, ali s obzirom na to da koncentracija ostaje u okviru normalnih granica, režim doziranja nije potrebno mijenjati.

Diazepam, propranolol, trihlormetiazid, hlormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin i varfarin u *in vitro* uslovima ne mijenjaju slobodnu frakciju tamsulosina u humanoj plazmi. Isto tako, tamsulosin ne mijenja slobodne frakcije diazepama, propranolola, trihlormetiazida i hlormadinona.

Diklofenak i varfarin, međutim, mogu povećati brzinu eliminacije tamsulosina.

Istovremena primjena tamsulosin-hidrohlorida sa jakim inhibitorima CYP3A4 može dovesti do povećane izloženosti tamsulosin-hidrohloridu. Istovremena primjena sa ketokonazolom (poznatim jakim inhibitorom CYP3A4) rezultirala je povećanjem PK-a i C_{max} tamsulosin-hidrohlorida za faktor 2,8, odnosno 2,2.

Tamsulosin-hidrohlorid ne treba primjenjivati u kombinaciji sa jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol) kod pacijenata koji su po fenotipu slabi metabolizeri CYP2D6. Tamsulosin-hidrohlorid treba koristiti sa oprezom u kombinaciji sa jakim (npr. ketokonazol) i umjerenim (npr. eritromicin) inhibitorima CYP3A4.

Istovremena primjena tamsulosin-hidrohlorida i paroksetina, snažnog inhibitora CYP2D6, rezultirala je povećanjem C_{max} i PIK-a tamsulosina za faktor 1,3, odnosno 1,6, ali se ova povećanja ne smatraju klinički relevantnim.

Postoji teoretski rizik od pojačanog hipotenzivnog dejstva kada se tamsulosin koristi istovremeno sa lijekovima koji mogu da smanje krvni pritisak, uključujući lijekove za anesteziju i druge antagoniste α₁-adrenoceptora.

4.6 Trudnoća i dojenje

Tamlos nije indikovano za primjenu kod žena.

U kratkotrajnim i dugotrajnim kliničkim ispitivanjima sa tamsulosinom primijećeni su poremećaji ejakulacije. 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

Ne postoje podaci o tome da li tamsulosin negativno utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pacijente treba upozoriti da se mogu javiti pospanost, zamagljen vid, vrtoglavica i sinkopa.

4.8 Neželjena dejstva

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

<i>Klasifikacija sistema organa</i>	<i>Često</i> (≥ 1/100 do < 1/10)	<i>Manje često</i> (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<i>Rijetko</i> (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	<i>Vrlo rijetko</i> (> 1/10.000)	<i>Nepoznato</i> (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica (1,3%)	glavobolja	sinkopa		
Poremećaji oka					Zamagljen vid*, oštećenje vida*
Srčani poremećaji		palpitacije			
Vaskularni poremećaji		ortostatska hipotenzija			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		rinitis			epistaksa*
Gastrointestinalni poremećaji		Konstipacija, dijareja, mučnina, povraćanje			suva usta*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, pruritus, urtikarija	angioedem	Stivens–Džonsonov sindrom	Erythema multiforme*, ekfolijativni dermatitis*
Poremećaji	poremećaji			prijapizam	

Odobreno
ALMBIH
12.7.2022.

reproduktivnog sistema i dojki	ejakulacije, uključujući retrogradnu ejakulaciju i nemogućnost ejakulacije				
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija			

*uočeni tokom postmarketinškog praćenja

Tokom operacije katarakte i glaukoma može javiti sindrom malih zjenica, poznat kao intraoperativni sindrom prolabirane šarenice (IFIS), povezan sa terapijom tamsulosinom (pogledati dio 4.4).

Postmarketinško iskustvo: osim navedenih neželjenih reakcija, prijavljene su atrijalne fibrilacije, aritmija, tahikardija i otežano disanje tokom primjene tamsulosina. Međutim, učestalost se ne može pouzdano utvrditi, kao i uloga tamsulosina u njihovoj uzročnosti kod ovih spontano prijavljenih slučajeva iz cijelog svijeta tokom postmarketinškog praćenja.

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) o 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Predoziranje tamsulosin-hidrohloridom može potencijalno dovesti do ozbiljnih hipotenzivnih efekata, vrtoglavice i malaksalosti. Ozbiljni hipotenzivni efekti uočeni su pri različitim nivoima predoziranja.

Tretman

U slučaju da se pri doziranju pojavi akutna hipotenzija, neophodno je održavanje kardiovaskularne funkcije. Krvni pritisak i otkucaji srca mogu se normalizovati postavljanjem pacijenta u ležeći položaj. Ako ovo ne pomogne, mogu se primijeniti plazma ekspanderi i po potrebi vazopresori. Bubrežnu funkciju treba pratiti i primijeniti opšte suportivne mjere. Dijaliza vjerovatno neće biti od pomoći, jer se tamsulosin u visokom stepenu vezuje za proteine plazme.

U cilju sprečavanja resorpcije, može se izazvati povraćanje. Kada je uzeta velika količina lijeka, može se primijeniti ispiranje želuca, aktivni ugalj i laksativ sa osmotskim djelovanjem, kao što je natrijum-sulfat.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antagonist alfa₁-adrenergičkih receptora, lijekovi za liječenje benigne hiperplazije prostate.

Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC): G04C A02

Odobreno
ALMBIH
12.7.2022.

Mehanizam djelovanja

Tamsulosin se vezuje selektivno i kompetitivno za postsinaptičke α_1 -receptore, posebno za podtipove α_1A i α_1D , što dovodi do relaksacije glatkih mišića u prostati i uretri.

Farmakodinamski efekti

Tamsulosin povećava maksimalni protok urina. Opuštanjem glatkih mišića u prostati i uretri smanjuje opstrukciju i time olakšava pražnjenje mokraćne bešike.

Smiruje i nadražujuće simptome (simptome zadržavanja urina), kod kojih nestabilnost mokraćne bešike igra važnu ulogu.

Efekti na simptome zadržavanja urina i na mikcijske smetnje ostaju jednaki tokom dugotrajnog liječenja. Potreba za hirurškim zahvatom ili ugradnjom katetera znatno se odgađa.

Alfa₁-blokatori mogu da redukuju krvni pritisak snižavanjem perifernog otpora. Klinički značajno sniženje krvnog pritiska nije bilo primijećeno tokom ispitivanja sa tamsulosinom.

Pedijatrijska populacija

Dvostruko-slijepo, randomizovano, placebo-kontrolisano, po dozama rangirano ispitivanje sprovedeno je kod djece sa neuropatskom bešikom. Ukupno 161 dijete (uzrasta od dvije godine do 16 godina) je randomizovano i tretirano sa od jednog do tri nivoa doze tamsulosina (najniža [od 0,001 mg/kg do 0,002 mg/kg], srednja [od 0,002 mg/kg do 0,004 mg/kg] i visoka [od 0,004 mg/kg do 0,008 mg/kg]), ili placebo. Primarni cilj je bio da se utvrdi broj pacijenata kod kojih je smanjen pritisak pri kojem se aktivira detruzor pražnjenja bešike (engl. LPP – detrusor leak point pressure) na < 40 cm H₂O na osnovu dvije procjene istog dana. Sekundarni ciljevi su bili: stvarne i procentualne promjene od polaznih vrijednosti pritiska pri kojem dolazi do pražnjenja, poboljšanja ili stabilizacije hidronefroze i hidrouretera, kao i promjena u volumenu urina nakon kateterizacije, kao i broja mokrenja tokom kateterizacije, kako je zabilježeno u dnevnicama kateterizacije. Nisu pronađene statistički značajne razlike između placebo grupe i bilo koje od tri grupe koje su primale tamsulosin, ni za primarne ni za sekundarne ciljeve. Nije primijećen odgovor ni za jednu ispitivanu dozu lijeka.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Tamsulosin-hidrochlorid se apsorbira iz crijeva i bioraspoloživost je skoro potpuna.

Apsorpcija tamsulosin-hidrochlorida smanjuje se obrokom prije uzimanja lijeka.

Ujednačenost resorpcije može obezbijediti pacijent, tako što Tamlos uvijek uzima nakon istog obroka.

Nakon pojedinačne doze tamsulosin kapsula sa modifikovanim oslobađanjem uzetih nakon obroka, maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za oko šest sati, ravnotežno stanje se postiže nakon pet dana od početka primjene višekratnih doza lijeka, kada je C_{max} za dvije trećine veća nego kod pojedinačne primjene. Iako je ovo viđeno kod starijih pacijenata, isti rezultati se mogu očekivati i kod mlađih.

Postoje značajne varijacije među pacijentima u koncentracijama u plazmi nakon jednokratnog i višekratnog doziranja.

Raspodjela

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

Biotransformacija

Tamsulosin pokazuje mali efekat prvog prolaza, sporo se metabolizuje. Najveća količina tamsulosina je prisutna u plazmi u nepromijenjenom obliku. Metabolizuje se u jetri.

Kod pacova, pronađeno je da tamsulosin može da izazove samo blagu indukciju mikrosomalnih enzima jetre.

In vitro rezultati ukazuju da su u metabolizam tamsulosin-hidrohlorida uključeni CYP3A4 i takođe CYP2D6, sa mogućim manjim uticajem drugih CYP izoenzima. Inhibicija CYP3A4 i CYP2D6 enzima koji učestvuju u metabolizmu lijeka može dovesti do povećanog izlaganja tamsulosin-hidrohloridu (pogledati dijelove 4.4. i 4.5).

Nijedan od metabolita nije aktivniji od početne aktivne supstance.

Izlučivanje

Tamsulosin i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju putem urina, od čega je oko 9% u obliku nepromijenjenog lijeka prisutno u urinu.

Nakon pojedinačne doze tamsulosin kapsule sa modifikovanim oslobađanjem (kada se uzima nakon obroka), u ravnotežnom stanju kod pacijenta, poluvrijeme eliminacije je oko deset, odnosno 13 sati.

Linearnost/nelinearnost

Tamsulosin pokazuje linearnu kinetiku.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost nakon pojedinačne doze i nakon višestrukog doziranja je bila ispitivana kod miševa, pacova i pasa. Reproductivna toksičnost je takođe bila ispitivana kod pacova, karcinogenost kod miševa i pacova, i genotoksičnost u uslovima *in vivo* i *in vitro*.

Uobičajeni profil toksičnosti koji je pronađen sa visokim dozama tamsulosina je sličan farmakološkim efektima antagonista alfa₁-adrenergičkih receptora.

Promjene u EKG-u zabilježene su primjenom velikih doza kod pasa. Ova promjena nije klinički značajna.

Pronađeno je da tamsulosin nema značajnih genotoksičnih karakteristika.

Veće proliferativne promjene u mliječnim žlijezdama kod ženki pacova i miševa su pronađene nakon primjene tamsulosina. Ovi nalazi, koji su indirektno povezani sa hiperprolaktinemijom, mogu nastati kao rezultat uzimanja visokih doza, pa se ne smatraju klinički značajnim.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Sastav peleta:

Celuloza, mikrokristalna (E460);

Kopolimer metakrilne kiseline sa etilakrilatom (1 : 1) sadrži:

- Polisorbit 80 (E433);

- Natrijum-laurilsulfat;

Trietilcitrat;

Talk.

Sastav želatinske kapsule:

- želatin;

- indigo karmin – FD & C plava 2 (E132);

- titan-dioksid (E171);

- gvožđe-oksidi, crni (E172);

- gvožđe-oksidi, crveni (E172);

- gvožđe-oksidi, žuti (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Tri (3) godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC/Al blister. Svaki blister sadrži 10 kapsula. Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 kapsula (3 blistera po 10 kapsula), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje,
bul. Aleksandar Makedonski br.12,
Skopje, Republika Severna Makedonija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

ALKALOID AD Skopje,
bul. Aleksandar Makedonski br.12,
Skopje, Republika Severna Makedonija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ALKALOID d.o.o. Sarajevo,
Isevića sokak 6, Sarajevo,
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tamlos 30 x 0,4 mg kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, tvrda: 04-07.3-2-5493/21 od 12.07.2022. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

12.07.2022. godine

**Odobreno
ALMBIH
12.7.2022.**