

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV

TINAZOL

film tableta, 500 mg

*tinidazol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaka film tableta sadrži 500 mg tinidazola kao aktivnu supstancu.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

### 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje sljedećih infekcija:

- eradikacija *Helicobacter pylori*
- anaerobne infekcije kao što su: intraperitonealne infekcije (peritonitis, apsces), ginekološke infekcije (endometritis, endometriozis, apsces jajovoda), bakterijska septikemija, postoperativna rana infekcija, infekcija kože i mekih tkiva.
- infekcije gornjeg i donjeg respiratornog trakta: upala pluća, pleure, apsces pluća.
- nespecifični vaginitis
- akutni ulcerozni gingivitis
- urogenitalna trihomonijaza u bolesnika oba pola
- Giardijaza
- crijevna amebijaza
- jetrena amebijaza

prevencija postoperativne infekcije uzrokovane anaerobnim bakterijama, posebno onih u vezi sa kolonom, gastrointestinalne i ginekološke operacije.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Tinidazol se primjenjuje za vrijeme obroka ili posle. Primjenjuje se tako što se popije sa vodom, sokom ili nekim drugim neutralnim napitkom.

- Eradikacija *H. pylori*

#### Odrasli

Uobičajena doza tinidazola je 500mg/ 2 puta na dan u kombinaciji sa inhibitorom protonске pumpe i dodatnim prikladnim antimikrobikom u periodu od 7 dana.

- Anaerobne infekcije

#### Odrasli

Liječenje započinje tako što se prvog dana primijeni doza od 2 g. Liječenje se dalje nastavlja dozom od 1 g jednokratno ili podijeljeno u dvije pojedinačne doze od 500 mg.

Liječenje obično traje 5-6 dana, ali zavisno od kliničke procjene može se produžiti na više od sedam dana.

#### Djeca mlađa od 12 godina

Za liječenje ove dobne skupine ne postoje dostupni podaci o sigurnosti i efikasnosti primjene.

- Nespecifični vaginitis

#### Odrasli

Nespecifični vaginitis se uspješno liječi s jednokratnom oralnom dozom od 2 g. Najbolji stepen izlječenja postiže se sa 2 g pojedinačne doze/ dva uzastopna dana (ukupna doza 4g).

- Akutni ulcerozni gingivitis

#### Odrasli

Liječenje se provodi sa jednokratnom dozom od 2 g.

- Urogenitalna trihomonijaza

(Kada se potvrdi da se radi o infekciji *Trichomonas vaginalis*, preporučuje se istovremeno liječenje oba partnera).

#### Odrasli

Liječenje se sprovodi sa jednokratnom dozom od 2 g.

#### Djeca

Liječenje se sprovodi sa jednokratnom dozom od 50 do 75 mg/kg tjelesne težine. Postoji mogućnost da bude potrebno ponoviti primjenu iste doze.

- Giardijaza

#### Odrasli

Lijek se za liječenje ove skupine pacijenata primjenjuje u dozi od 2 g.

#### Djeca

Pojedinačna doza za djecu iznosi 50 do 75mg/kg tjelesne težine. Dozu može biti potrebno ponoviti.

- Crijevna amebijaza

#### Odrasli

Jednodnevna doza iznosi 2 grama/ 2 do 3 dana.

#### Djeca

Jednodnevna doza za djecu iznosi od 50 do 60mg/kg tjelesne težine za svaki od 3 uzastopna dana.

- Jetrena amebijaza

#### Odrasli

Ukupna doza varira od 4,5 do 12g, zavisno od stepena zaraženosti sa *Entamoeba histolytica*.

Liječenje se započinje jednokratnom dnevnom dozom od 1,5 do 2g/ 3 dana. U slučaju nepotpunog izlječenja terapija se može produžiti do 6 dana.

#### Djeca

Liječenje se sprovodi sa jednokratnom dozom od 50 do 60 mg/ kg tjelesne težine/ dan. Liječenje traje 5 dana.

- Liječenje pacijenata sa oštećenjem bubrega  
Nije potrebno prilagođavanje doze u liječenju ovih pacijenata.

Obzirom da se tinidazol lako uklanja hemodijalizom, bolesnici mogu zahtijevati nadoknadu doze tinidazola.

- Prevencija postoperativne infekcije

#### Odrasli

U ovom slučaju lijek se primjenjuje 12 sati prije operacije u dozi od 2 g.

#### Djeca mlađa od 12 godina

Za liječenje ove dobne skupine ne postoje dostupni podaci o sigurnosti i efikasnosti primjene.

#### Stariji

Ne postoje posebne preporuke za ovu dobnu skupinu.

### **4.3. Kontraindikacije**

Kao i kod drugi lijekovi slične strukture, tinidazol je kontraindiciran u bolesnika koji imaju ili koji su imali krvnu diskraziju, iako u kliničkim studijama na životinjama nisu zabilježene trajne hematološke abnormalnosti.

Primjenu tinidazola u liječenju bolesnika s organskim neurološkim poremećajima treba izbjegavati.

Tinidazol, drugi 5-nitroimidazol derivati ili neka druga od sastavnih komponenti ovog lijeka se ne smiju primijenjivati u liječenju bolesnika s poznatom preosjetljivošću na lijek.

Korištenje tinidazola je kontraindicirano tokom prvog tromjesečja trudnoće i u dojilja (vidi poglavlje 4.6 " Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije ").

Primjena tinidazola se ne preporučuje u liječenju osoba sa teškim oštećenjem jetre, te djece starosne dobi ispod 12 godina.

### **4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Kao i kod srodnih spojeva, alkoholna pića treba izbjegavati tokom korištenja tinidazola zbog mogućnosti pojave slične disulfiramskoj reakciji (crvenilo, grčevi u truhu, povraćanje, tahikardija). Upotrebu alkohola treba izbjegavati sve do 72 sata nakon prestanka korištenja tinidazola.

Lijekovi slične hemijske strukture mogu proizvesti različite neurološke poremećaje kao što su vrtoglavica, smetnje u koordinaciji i ataksija. Ako se tokom liječenja s tinidazolom razviju abnormalni neurološki znakovi, liječenje treba prekinuti.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

#### **Alkohol**

Istovremena upotreba tinidazola i alkohola može proizvesti pojavu sličnu disulfiramskoj reakciji, te bi stoga trebalo izbjegavati konzumiranje alkohola za vrijeme liječenja tinidazolom (vidi poglavlje 4.4 - Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

#### **Antikoagulansi**

Lijekovi slične hemijske strukture su pokazali da pojačavaju učinke oralnih antikoagulanasa. Potrebno je pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme i dozu antikoagulanasa ukoliko je to potrebno prema potrebi prilagoditi.

#### 4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

##### Upotreba u trudnoći

Studije plodnosti koje su rađene na štakorima uz primjenu 100 mg i 300 mg tinidazola/ kg nisu pokazale nikakve učinke na plodnost u starije i teže štenadi. U ovom slučaju došlo je do pojave malog beznačajnog povećanja u stepenu resorpcije pri dozi od 300 mg/kg doze.

Tinidazol prelazi placentarnu barijeru. Budući da učinci spojeva ove klase na fetalni razvoj nisu poznati, korištenje tinidazola tokom prvog tromjesečja je kontraindicirano.

Ne postoje dokazi o štetnosti tinidazola u kasnijoj fazi trudnoće ali njegova upotreba u drugom i trećem tromjesečju zahtijeva procjenu potencijalne koristi u odnosu na potencijalnu štetnost za majku i fetus.

##### Dojenje

Tinidazol se izlučuje u majčino mlijeko i tu se može zadržati 72 sata posle prestanka primjene lijeka, te je zbog toga njegova primjena u periodu dojenja kontraindicirana.

#### 4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Ne postoje posebne mjere opreza koje bi se mogle istaknuti a koje su vezane za primjenu tinidazola.

Lijekovi slične hemijske strukture su povezani sa različitim neurološkim poremećajima kao što su vrtoglavica, ataksija, periferne neuropatije (parestezije, senzorni poremećaji, hipoestezija) i rijetko konvulzije. Ukoliko se za vrijeme liječenja tinidazolom pojavi neki od ovih poremećaja, liječenje je potrebno prekinuti.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti, pri čemu su najčešće navedene prve, na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sistem	Često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema		leukopenija
Imunološki poremećaji		preosjetljivost na lijek
Poremećaji metabolizma i ishrane	smanjen apetit	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	grčevi neuroatija periferna parastezija hipostezija senzorni poremećaji ataxia vrtoglavica disgeuzija
Poremećaji uha i labirinta	vertigo	
Vaskularni poremećaji		crvenilo
Gastrointestinalni poremećaji	povraćanje proljev mučnina bol u trbuhu	glositis stomatitus diskoloracija jezika
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	dermatitis alergijski svrbež	angioedem urtikarija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		hromaturia
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija umor

### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije 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](http://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: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba))

## **4.9. Predoziranje**

U studijama koje su rađene na miševima i štakorima, zaključeno je da je LD<sub>50</sub> za miševe > 3600 mg/kg i > 2300mg/kg za oralnu i intraperitonealnu primjenu lijeka, dok za štakore LD<sub>50</sub> iznosi > 2000 mg/kg pri oralnoj i intraperitonealnoj primjeni lijeka.

Znakovi i simptomi predoziranja

Do sada nisu zabilježeni slučajevi predoziranja tokom primjene tinidazola u liječenju ljudi.

Liječenje predoziranja

Ne postoji specifičan antidot za liječenje predoziranja s tinidazolom. Ukoliko dođe do predoziranja, liječenje je simptomatsko uz pružanje suportivnih mjera. Ispiranje želuca može biti korisno. Tinidazol se lako dializira.

## **5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE**

### **5.1. Farmakodinamičke osobine**

Farmakoterapeutska grupa: derivati imidazola

ATC: J01XD02

Tinidazol je sintetski preparat iz imidazolske grupe koji posjeduje antimitohomonalno i antiprotozalno djelovanje. Djelovanje protiv *Trichomonas vaginalis* uključuje *Entamoeba histolytica* i *Giardia lamblia*.

Način djelovanja tinidazola protiv anaerobnih bakterija i protozoa uključuje penetraciju lijeka u ćeliju mikroorganizma i dovodi do subsekventnog oštećenja DNK lanaca ili inhibicije njihove sinteze.

Tinidazol je djelotvoran protiv *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis* i anaerobnih bakterija, uključujući većinu *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. i *Veillonella* spp.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) je povezana sa peptičkim, duodenalnim i gastričnim ulkusom. *H. pylori* je jedna od glavnih faktora koji doprinosi razvoju gastritisa i ulkusa, te kao ralog za ponovno pojavljivanje bolesti u takvih pacijenata. Dokazi govore da je *H. pylori* povezana sa pojavom nastanka karcinoma želuca.

Klinički dokazi pokazuju da kombinacija tinidazola s omeprazolom i klaritromicinom, te sa moksifloksacinom i esomeprazolom iskorjenjuje 91-96% izolata *H. pylori*.

Različiti režimi eradikacije *H. pylori* su pokazali da eradikacija *H. pylori* liječi duodenalni ulkus i smanjuje rizik od recidiva ulkusa.

## 5.2. Farmakokinetičke osobine

Tinidazol se brzo i potpuno apsorbira nakon oralne primjene. U studiji sa zdravim dobrovoljcima nakon primjene 2 g tinidazola oralno, maksimalna plazmatska koncentracija od 40-51 mikrograma/ ml postignuta je u roku od dva sata i smanjena na 11-19 mikrograma/ ml u vremenskom periodu od 24 sata.

U zdravih dobrovoljaca koji su primali 800 mg i 1.6 g tinidazola i.v. više od 10-15 minuta, postignuta maksimalna plazmatska koncentracija u plazmi se kretala od 14-21mcg/ ml za dozu od 800 mg i prosječno 32mcg/ml za dozu od 1.6g.

24 sata nakon primjene putem infuzije, plazmatske razine tinidazola smanjile su se na 4-5mcg/ ml i 8.6mcg/ ml što opravdava jednodnevno doziranje.

72 sata nakon peroralne primjene, razine u plazmi polako opadaju i tinidazol se može otkriti u plazmi u koncentracijama do 1 mikrogram / ml.

Poluživot eliminacije tinidazola iznosi između 12-14 sati.

Tinidazol se široko distribuira u svim tkivima tijela i prelazi hematoencefalnu barijeru.

Volumen raspodjele iznosi oko 50 litara. Oko 12% od plazme tinidazola je vezano za proteine plazme. Tinidazol se izlučuje putem jetre i bubrega. Studije koje su rađene u saradnji sa zdravim dobrovoljcima su pokazale da se, 60-65% primijenjene doze izlučuje putem bubrega, od čega se oko 20-25% doze izlučuje kao nepromijenjeni tinidazol. Do 5% od primijenjene doze izlučuje se u izmetu.

Studije u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 22ml/ min) pokazuju da nema statistički značajne promjene u farmakokinetičkim parametrima tinidazola (vidi poglavlje 4.2 - Doziranje i način primjene).

## 5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Tinidazol se pokazao kao mutagen u nekim sojevima bakterija testiranih in vitro (sa i bez metaboličke aktivacije). Tinidazol je bio negativan za mutagenost kod kineskog hrčka, u kulturi ćelija pluća V79 ćelije (HGPRT test sistem) i negativan za genotoksičnost u jajnika kineskog hrčka (CHO), test sestrinskih hromatida. Tinidazol je bio pozitivan za in vivo genotoksičnost kod miša, mikronukleusni test.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

- laktoza monohidrat,
- preželatinizirani škrob,
- povidon,
- natrijum škrobni glikolat,
- magnezijum stearat

FILM: Opadry II white, prečišćena voda

### 6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

### 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 2 godine.

### 6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

TINAZOL film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!  
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Kartonska kutija lijeka sa 4 tablete od 500 mg tinidazola u blister pakovanju (1 blistera x 4 tablete)  
Kartonska kutija lijeka sa 14 tableta od 500 mg tinidazola u blister pakovanju (1 blistera x 14 tableta)

#### **6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova**

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

#### **6.7. Način i mjesto izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept u apoteci

#### **7. Proizvođač**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.  
Donji Bistarac bb, 75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina

##### **Proizvođač gotovog lijeka**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.  
Donji Bistarac bb, 75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina

##### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.  
Donji Bistarac bb, 75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina

#### **8. Datum i broj dozvole za stavljanje lijeka u promet**

TINAZOL, film tableta, 4x500 mg: 04-07.3-2-6614/16 od 21.12.2016.  
TINAZOL, film tableta, 14x500 mg: 04-07.3-2-6615/16 od 21.12.2016.