

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

TAZIN 0,4 mg  
0,4 mg, kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda  
tamsulozin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: Jedna (1) tvrda kapsula sa produženim oslobađanjem sadrži tamsulozinhidrohlorid 0,4 mg. Za pomoćne supstance pogledajte poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje tegoba donjeg urinarnog trakta koje prate benignu hiperplaziju prostate (BHP).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Oralna primjena.

Uobičajena doza je jedna kapsula dnevno, nakon doručka ili prvog obroka u toku dana.

Progutati cijelu kapsulu. Kapsule se ne smiju gristi ili žvakati jer bi to onemogućilo produženo oslobađanje aktivne komponente.

Nije potrebno prilagođavati dozu kod oštećenja funkcije bubrega. Nije potrebno prilagođavati dozu u pacijenata sa blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (vidjeti također 4.3 Kontraindikacije).

#### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene TAZIN kapsula u pedijatrijskoj populaciji.

Sigurnost i djelotvornost tamsulozina kod djece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Trenutačno dostupni podaci su opisani u poglavlju 5.1.

#### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu tamsulozin-hidrohlorid (uključujući lijekovima izazvan angioedem) ili na bilo koju pomoćnu supstancu.

Ortostatska hipotenzija u anamnezi.

Teška insuficijencija jetre.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Tokom liječenja lijekom TAZIN, i uopšte svim alfa1- adrenergičkim blokatorima, može doći do pada krvnog pritiska kod pojedinih pacijenata. Posljedica toga, u izuzetnim slučajevima, je sinkopa. Nakon prvih znakova ortostatske hipotenzije (vrtoglavica, mučnina), pacijent mora da sjedne ili legne, dok tegobe ne produ.

Prije liječenja lijekom TAZIN treba isključiti druge bolesti, koje mogu prouzrokovati jednake znake kao benigna hiperplazija prostate. Prije i redovno tokom liječenja preporučuje se digitalni rektalni pregled prostate i određivanje PSA (specifičnog antigena prostate).

Liječenje bolesnika sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina manji od 10ml/min) zbog nedostatka iskustva mora biti veoma oprezno.

Kod nekih pacijenata, koji uzimaju ili su prije operacije sive mreže ili glaukoma uzimali tamsulozinhidrohlorid, može se u toku operacije sive mreže pojaviti IFIS (intraoperative floppy iris

sindrom, varijanta sindroma male dužice).IFIS može dovesti do povećanja proceduralnih komplikacija tokom operacije i nakon operacije oka.

Prekid terapije tamsulozinom 1-2 sedmice prije operacije katarakte ili glaukoma je u određenim slučajevima smatran pozitivnim, ali korist prekida terapije još uvijek nije utvrđena. IFIS se pojavio kod pacijenata koji su prekinuli terapiju tamsulozinom na duži period prije operacije.

Početak terapije tamsulozinom nije preporučljiv ako je kod pacijenata zakazana operacija katarakte ili glaukoma.

Tokom prije-operativne pripreme, očni hirurzi i oftalmološki timovi bi trebali uzeti u obzir da li su pacijenti određeni za operaciju katarakte ili glaukoma na terapiji ili su bili liječeni tamsulozinom, a sve u cilju osiguravanja odgovarajućih mjera ukoliko se pojavi IFIS tokom operacije.

Tamsulozin-hidrohlorid se ne bi trebao kombinirati sa snažnim inhibitorima CYP3A4 kod pacijenata sa slabo metabolizirajućim fenotipom CYP2D6. Tamsulozin-hidrohlorid se treba koristiti sa oprezom u kombinaciji sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4 (pogledati poglavlje 4.5).

#### **Ostala upozorenja**

Ovaj lijek sadrži saharozu. Pacijenti koji boluju od rijetkog nasljednog oboljenja netolerancije na fruktozu, loše glukoza-galaktozne apsorpcije ili saharozno-izomaltozne insuficijencije, ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Studije interakcija su izvedene jedino na odraslima.

Nisu zabilježene interakcije pri istovremenoj upotrebi lijeka tamsulozin bilo sa atenololom, enalaprilom ili teofilinom. Istovremena primjena sa cimetidinom dovodi do povećanja koncentracije tamsulozina u plazmi, dok furosemid dovodi do smanjenja, ali pošto koncentracije ostaju u granicama normale doziranje nije potrebno mijenjati.

Diazepam, propranolol, trihlormetiazid, hlormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin i varfarin ne mijenjaju slobodnu frakciju tamsulozina u humanoj plazmi u *in vitro* uslovima. Isto tako tamsulozin ne mijenja slobodnu frakciju diazepama, propranolola, trihlormetiazida i hlormadinona. Diklofenak i varfarin mogu povećati stepen eliminacije tamsulozina.

Istovremena primjena tamsulozin-hidrohlorida sa snažnim inhibitorima CYP3A4 može dovesti do povećane izloženosti tamsulozin-hidrohloridu. Istovremena primjena sa ketokonazolom (poznati jaki inhibitor CYP3A4) rezultirala je povećanjem AUC tamsulozin-hidrohlorida za 2,8 puta, a Cmax za 2,2 puta.

Tamsulozin-hidrohlorid se ne bi trebao kombinirati sa snažnim inhibitorima CYP3A4 kod pacijenata sa slabo metabolizirajućim fenotipom CYP2D6. Tamsulozin hidrohlorid bi se sa oprezom trebao koristiti u kombinaciji sa jakim i umjerenim inhibitorima CYP3A4.

Istovremena primjena tamsulozin-hidrohlorida i paroksetina, jakog inhibitora CYP2D6, dovela je do povećanja Cmax tamsulozin-hidrohlorida za 1,3 puta i povećanja AUC za 1,6 puta, ali ta povećanja se nisu smatrala klinički važnima.

Pri istovremenoj upotrebi tamsulozina i drugih blokatora alfa1-adrenergičkih receptora može doći do hipotenzije.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

TAZIN nije namijenjen za primjenu u žena.

Zamijećeni su poremećaji ejakulacije u kratkotrajnim i dugotrajnim kliničkim studijama sa tamsulozinom. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su slučajevi poremećaja ejakulacije, retrogradne ejakulacije i nemogućnosti ejakulacije.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama nisu do sada izvedene. Uprkos tome ljekar i farmaceut moraju upozoriti pacijenta da se može pojaviti vrtoglavica.

#### 4.8 Nuspojave

Sistemi organa MedDRA podjela	Česte > 1/ 100, < 1/ 10	Manje česte >1/ 1000, <1/ 100	Rijetke > 1/10000, < 1/ 1000	Vrlo rijetke < 1/ 10000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<b>Bolesti srca</b>		palpitacije			
<b>Bolesti oka</b>					zamagljen vid* oštećenje vida*
<b>Bolesti GIT</b>		opstipacija, dijareja, mučnina, povraćanje			suha usta*
<b>Opće tegobe i promjene na mjestu aplikacije</b>		opća malaksalost (astenija)			
<b>Bolesti CNS-a</b>	vertoglavica(1,3%)	glavobolja	sinkopa		
<b>Smetnje reprodukcije i dojki</b>	nenormalna ejakulacija uključujući retrogradnu ejakulaciju i nemogućnost ejakulacije			prijapizam	
<b>Bolesti dišnih puteva, grudnog koša i medijastinalnog prostora</b>		rinitis			epistaksa*
<b>Bolesti kože i potkožnog tkiva</b>		osip, svrbež i koprivnjača	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom	multiformni eritem* eksfolijativni dermatitis*
<b>Bolesti krvnih sudova</b>		ortostatska hipotenzija			

\*primijećeni nakon stavljanja lijeka u promet

Tokom operacije katarakte ili glaukoma problem sa dužicom, poznat kao IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) sindrom, u toku post-marketingških praćenja doveden je u vezu sa terapijom tamsulozinom (pogledati takođe poglavlje 4.4).

Iskustva sa lijekom nakon stavljanja lijeka u promet: osim gore navedenih nuspojava, fibrilacija atrijske, aritmija, tahikardija i dispneja su povezane sa primjenom tamsulozina. Budući da su ovi spontano prijavljeni događaji zabilježeni širom svijeta nakon stavljanja lijeka u promet, učestalost nuspojava i uloga tamsulozina kao njihovog uzroka ne može se pouzdano 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 korist/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 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](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi

Predožiranje tamsulozin-hidrochloridom može da rezultira teškim hipotenzivnim učincima. Teški hipotenzivni učinci primijećeni su na različitim razinama predožiranja.

### Liječenje

U slučaju da nakon predožiranja nastupi akutna hipotenzija, potrebno je uvesti kardiovaskularnu potporu. Krvni pritisak i brzina rada srca se mogu vratiti na normalu polijeganjem pacijenta. Ako ovo ne pomogne potrebno je dati volumenske ekspandere, i po potrebi primijeniti vazopresore. Potrebno je pratiti renalnu funkciju i primijeniti opće mjere podrške. Dijaliza vjerovatno ne može pomoći, jer je tamsulozin u velikom postotku vezan za proteine plazme.

Mogu se primijeniti mjere kao što je izazivanje povraćanja da bi se omela apsorpcija. Kad se radi o velikim količinama može se isprati želudac i primijeniti aktivni ugalj ili osmotski laksativ, kao što je natrijum-sulfat.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

**Farmakoterapijska grupa:** antagonist alfa1-adrenergičkih receptora.

**ATC kod:** G04CA02

Preparati za liječenje benigne hiperplazije prostate.

### Mehanizam djelovanja

Tamsulozin se vezuje selektivno i kompetitivno za postsinaptičke alfa1 - adrenoreceptore, prije svega za podtip alfa1A i alfa1D. Posljedično dovodi do relaksacije glatkih mišića u prostati i uretri.

### Farmakodinamički učinci

TAZIN 0,4 mg povećava maksimalni protok urina. Opstrukciju smanjuje opuštanjem glatkih mišića u prostati i uretri, na taj način smiruje simptome mokrenja (opstruktivne simptome).

Takođe, smiruje iritativne simptome (simptome punjenja), koji nastaju zbog nestabilnosti detruzora mokraćnog mjehura.

Učinci na opstruktivne i iritativne simptome se ne mijenjaju tokom dugotrajnog liječenja. Potreba za kirurškim zahvatom ili kateterizacijom se znatno odlaže.

Alfa1-adrenergički blokatori mogu sniziti krvni pritisak smanjujući periferni otpor. Nije zabilježeno klinički značajno sniženje krvnog pritiska tokom liječenja sa lijekom tamsulozin 0,4 mg.

### Pedijatrijska populacija

Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolisano ispitivanje doze kod djece sa neuropatskim mjehurom. Randomizirano je ukupno 161 dijete (između 2 do 16 godina) i liječeno sa jednom od tri doze tamsulozina (niska doza [0.001 do 0.002 mg/kg], srednja doza [0.002 do 0.004 mg/kg] i visoka doza [0.004 do 0.008 mg/kg]) ili placebom. Primarni cilj je bio utvrditi broj bolesnika u kojih je smanjen tlak pri kojem se aktivira detruzor pražnjenja mjehura na < 40 cm H<sub>2</sub>O temeljem dvije procjene u istom danu. Sekundarni ciljevi su bili: stvarni pritisak i promjene u postotcima od polaznih vrijednosti pritiska pri kojem dolazi do pražnjenja, poboljšanja ili stabilizacije hidronefroze i hidrouretera i promjena u volumenu urina nakon kateterizacije, kao i broja mokrenja tokom

kateterizacije, što je sve zabilježeno u dnevnicima kateterizacije. Nisu pronađene nikakve značajne razlike, između placebo grupe i jedne od tri grupe koje su primile određene doze tamsulozina, niti za primarne, kao ni za sekundarne ciljeve. Nije primijećen odgovor niti za jednu ispitivanu dozu.

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija

Tamsulozin-hidrochlorid se apsorbira u crijevima i skoro je u potpunosti bioraspoloživ.

Apsorpcija tamsulozin-hidrochlorida je smanjena u prisustvu hrane.

Jednakost apsorpcije se može postići uzimanjem lijeka tamsulozin 0,4 mg uvijek nakon istog obroka.

Tamsulozin pokazuje linearnu kinetiku.

Nakon primjene pojedinačne doze lijeka tamsulozin 0,4 mg, plazma koncentracije dostižu maksimum poslije približno 6 sati. U stanju ravnoteže, koje se postiže nakon 5 dana višekratnog doziranja, C<sub>max</sub> je oko dvije trećine viša u odnosu na C<sub>max</sub> nakon primjene pojedinačne doze.

Premda je ova promjena C<sub>max</sub> zabilježena kod starijih pacijenata, istu očekujemo i kod mlađih pacijenata.

Postoje znatne interindividualne razlike plazma koncentracije kako nakon pojedinačne doze tako i nakon višekratnog doziranja.

### Distribucija

Skoro 99% tamsulozina vezuje se za proteine plazme. Volumen distribucije je mali, približno 0,2 l/kg.

### Biotransformacija

Tamsulozin ima nizak efekat prvog prolaza i sporo se metabolizira. Najveća količina tamsulozina je u nepromijenjenom obliku prisutna u plazmi. Tamsulozin se metabolizira u jetri.

Zabilježena je minimalna indukcija enzima jetre uslijed upotrebe tamsulozina kod pacova.

*In vitro* rezultati ukazuju na to da su CYP3A4 i CYP2D6 uključeni u metabolizam, uz mogući manji doprinos drugih izoenzima CYP metabolizmu tamsulozin-hidrochlorida. Inhibicija CYP3A4 i CYP2D6 enzima koji metaboliziraju lijek može dovesti do povećane izloženosti tamsulozin-hidrochloridu (pogledajte poglavlje 4.4 i 4.5).

Niti jedan od metabolita nije aktivniji od aktivne supstance.

### Ekskrecija

Tamsulozin i njegovi metaboliti se izlučuju urinom, pri čemu se 9% doze izluči u nepromijenjenom obliku. Nakon pojedinačne doze nakon obroka, u stanju ravnoteže, izmjereno je poluvrijeme eliminacije 10-13 sati.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološke studije nakon pojedinačnog i višekratnog doziranja su izvođene na miševima, pacovima i psima. Pored toga izvedene su studije reproduktivne toksičnosti na pacovima, karcinogenosti na miševima i pacovima i *in vivo* i *in vitro* studije genotoksičnosti.

Opšti profil toksičnosti, koji je zabilježen kod visokih doza tamsulozina, je sličan poznatom farmakološkom djelovanju alfa<sub>1</sub> - adrenergičkih blokatora.

Kod vrlo visokih doza utvrđena je promjena EKG-a kod pasa. Tu pojavu ne smatramo klinički značajnom. Tamsulozin nije pokazao genotoksične osobine.

Zabilježen je veći broj slučajeva sa proliferativnim promjenama na mliječnim žlijezdama kod ženki miševa i pacova. Ove promjene, koje su uslovljene hiperprolaktinemijom i javljaju se samo pri visokim dozama, nisu klinički značajne.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

**TAZIN** kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda sadrži sljedeće pomoćne supstance:

(sadržaj kapsule): škrob, saharoza, kopovidon, etil-celuloza, hipromeloza, povidon, hipromeloza ftalat, cetil alkohol, dietil ftalat, pročišćeni talk, polisorbitat 80, tvrde želatinozne kapsule.

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nema poznatih inkompatibilnosti.

## **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe 2 godine.

## **6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka**

**TAZIN, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde** čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!  
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

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

Kartonske kutija lijeka sa 30 (3x10) kapsula s produženim oslobađanjem, tvrdih u blisteru (PVC/PVDC/Al).

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

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

## **6.7. Način izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept (Rp).

## **7. PROIZVOĐAČ /PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA / NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJENJE LIJEKA U PROMET**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.  
Donji Bistarac bb  
75300 Lukavac  
Bosna i Hercegovina

## **8. Broj i datum rješenja o odobrenju za stavljenje lijeka u promet :**

04-07.3-1-1927/14 od 03.07.2018.