

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Tamaliz 0,4 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 0,4 mg tamsulozinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s prilagođenim oslobađanjem, tvrda.

Tvrde želatinske kapsule veličine br. 2 s narančasto obojenim tijelom i kapicom boje masline.

Kapsula je napunjena bijelim do bjeličastim peletima.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje simptoma donjeg urinarnog trakta (eng. *lower urinary tract symptoms*, LUTS) povezanih s benignom hiperplazijom prostate (BHP).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Jedna kapsula na dan poslije doručka ili prvog dnevnog obroka.

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze kod oštećenja funkcije bubrega.

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3).

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne indikacije za primjenu tamsulozinklorida u pedijatrijskoj populaciji.

Sigurnost i djelotvornost tamsulozina u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 5.1.

##### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Kapsulu je potrebno progutati cijelu te ju se ne smije gristi niti žvakati jer bi to utjecalo na prilagođeno otpuštanje djelatne tvari.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, uključujući lijekovima uzrokovani angioedem ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Ortostatska hipotenzija u povijesti bolesti.
- Teško oštećenje funkcije jetre.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom liječenja lijekom Tamaliz, kao i tijekom liječenja drugim alfa<sub>1</sub>-blokatorima, u pojedinih bolesnika može se sniziti krvni tlak, a posljedica toga u rijetkim slučajevima može biti sinkopa. Pri prvim znakovima ortostatske hipotenzije (omaglica, slabost) bolesnik treba sjesti ili leći dok simptomi ne prestanu.

Prije liječenja lijekom Tamaliz potrebno je bolesnika pregledati kako bi se isključila druga stanja koja mogu uzrokovati iste simptome kao i benigna hiperplazija prostate. Prije početka liječenja i na kontrolnim pregledima tijekom liječenja potrebno je napraviti i digitorektalni pregled te, ako je to potrebno, odrediti razine prostata-specifičnog antigena (PSA).

Liječenje bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min) mora se provoditi vrlo oprezno zbog nedovoljno iskustava u primjeni lijeka u toj skupini.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS, inačica sindroma sužene zjenice) uočen je za vrijeme operacije katarakte i glaukoma u bolesnika koji se liječe ili su bili prethodno liječeni tamsulozinkloridom. IFIS može povećati rizik od očnih komplikacija tijekom i nakon operacije.

Prekid liječenja tamsulozinkloridom 1-2 tjedna prije operacije katarakte ili glaukoma smatra se korisnim, ali korist od takvog prekida liječenja do sada nije ustanovljena. IFIS je također uočen i u bolesnika koji su na dulje vremensko razdoblje prije navedenih operacija prestali uzimati tamsulozin.

Započinjanje liječenja tamsulozinkloridom u bolesnika kojima je zakazana operacija katarakte ili glaukoma se ne preporučuje. Tijekom preoperacijskih pretraga, očni kirurg i tim oftalmologa trebaju uzeti u obzir jesu li bolesnici u kojih treba biti učinjena operacija katarakte ili glaukoma bili liječeni ili se liječe tamsulozinom kako bi se osigurale potrebne mjere za kontrolu IFIS-a tijekom operacije.

Tamsulozinklorid ne bi se smio kombinirati sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (primjerice s ketokonazolom) u bolesnika sa slabo metabolizirajućim fenotipom CYP2D6.

Tamsulozinklorid se mora primjenjivati s oprezom kada se kombinira sa snažnim (primjerice s ketokonazolom) i umjerenim CYP3A4 inhibitorima (primjerice s eritromicinom) (vidjeti dio 4.5).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Pri istodobnom uzimanju tamsulozinklorida i atenolola, enalapрила ili teofilina nisu zamijećene interakcije. Koncentracije tamsulozina u plazmi rastu tijekom istodobnog uzimanja cimetidina, a padaju tijekom istodobnog uzimanja furosevida, no one su još uvijek u normalnim granicama pa doziranje nije potrebno prilagođavati.

*In vitro*, diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin i varfarin, ne mijenjaju slobodne frakcije tamsulozina u humanoj plazmi. Isto tako tamsulozin ne mijenja slobodne frakcije diazepam, propranolola, triklormetiazida i klormadinona. Međutim, diklofenak i varfarin mogu povećati brzinu eliminacije tamsulozina.

Pri istodobnoj primjeni tamsulozinklorida i snažnih inhibitora CYP3A4 može doći do povećane izloženosti tamsulozinkloridu. Istodobna primjena s ketokonazolom (poznati snažni inhibitor CYP3A4) rezultirala je povećanjem AUC i  $C_{max}$  tamsulozinklorida za faktor 2,8 odnosno 2,2.

Tamsulozinklorid se ne bi smio primjenjivati u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (primjerice s ketokonazolom) u bolesnika sa slabo metabolizirajućim fenotipom CYP2D6. Tamsulozinklorid se mora primjenjivati s oprezom u kombinaciji sa snažnim (primjerice s ketokonazolom) i umjerenim inhibitorima CYP3A4 (primjerice s eritromicinom).

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

Pri istodobnom uzimanju tamsulozinklorida i drugih antagonista  $\alpha_1$ -adrenergičkih receptora može doći do hipotenzivnih učinaka.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Tamaliz nije namijenjen za primjenu u žena.

Zamijećeni 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 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema dostupnih podataka o tome utječe li Tamaliz negativno na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba upozoriti da se mogu pojaviti zamućeni vid, omaglica i sinkopa.

#### 4.8 Nuspojave

Organski sustav	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1,000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$	Vrlo rijetko $< 1/10,000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	omaglica (1,3%)	glavobolja	sinkopa		
<b>Poremećaji oka</b>					zamućljen vid* oštećenje vida*
<b>Srčani poremećaji</b>		palpitacije			
<b>Krvožilni poremećaji</b>		ortostatska hipotenzija			
<b>Poremećaji</b>		rinitis			epistaksa*

<b>dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>					
<b>Probavni poremećaji</b>		konstipacija, proljev, mučnina, povraćanje			suha usta*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		osip, svrbež, urtikarija	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom	multiformni eritem*, ekfolijativni dermatitis*
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	poremećaji ejakulacije, uključujući retrogradnu ejakulaciju i nemogućnost ejakulacije			prijapizam	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		astenija			

\*primijećeni nakon stavljanja lijeka u promet

Tijekom operacije katarakte i glaukoma može se pojaviti stanje sužene zjenice, poznato kao intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS), koji se povezuje s liječenjem tamsulozinom i zamijećen je u praćenju lijeka nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti također dio 4.4).

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet: osim gore navedenih nuspojava, zabilježene su fibrilacija atrijska, aritmija, tahikardija i dispneja povezane s primjenom tamsulozina. S obzirom na to da su ovi spontano prijavljeni događaji zabilježeni širom svijeta nakon stavljanja lijeka u promet, njihova učestalost i povezanost s tamsulozinom ne mogu se pouzdano utvrditi.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

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

### Liječenje

Ako se pri predoziranju pojavi akutna hipotenzija potrebno je pružiti kardiovaskularnu potporu. Krvni tlak i srčana frekvencija mogu se normalizirati postavljanjem bolesnika u ležeći položaj. Ako to ne pomaže, potrebno je nadoknaditi volumen tekućine i po potrebi primijeniti vazopresore. Potrebno je pratiti funkciju bubrega te pružiti opće suportivne mjere. Dijaliza vjerojatno ne bi pomogla jer se tamsulozin znatno veže na proteine plazme.

Može se izazvati povraćanje da bi se smanjila apsorpcija. U slučaju predoziranja velikim količinama, potrebno je bolesniku isprati želudac, dati mu aktivni ugljen i laksativ s osmotskim djelovanjem, npr. natrijev sulfat.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antagonisti alfa<sub>1</sub>-adrenergičkih receptora  
ATK oznaka: G04CA02. Lijekovi isključivo za liječenje bolesti prostate.

#### Mehanizam djelovanja

Tamsulozin se veže selektivno i kompetitivno na postsinaptičke alfa<sub>1</sub>-adrenergičke receptore, posebno na podtipove alfa<sub>1A</sub> i alfa<sub>1D</sub>, što dovodi do opuštanja glatkih mišića prostate i uretre.

#### Farmakodinamički učinci

Tamaliz povećava maksimalnu brzinu protoka urina. Opuštanjem glatkih mišića u prostati i uretri smanjuje opstrukciju i time olakšava pražnjenje mokraćnog mjehura.

Također smiruje nadražujuće i opstruktivne simptome, kod kojih nestabilnost mokraćnog mjehura igra važnu ulogu.

Učinci na simptome zadržavanja urina i na mikcijske smetnje ostaju jednaki tijekom dugotrajnog liječenja. Potreba za kirurškim zahvatom ili ugradnjom katetera znatno se odgađa.

Blokatori alpha<sub>1</sub>-adrenergičkih receptora mogu sniziti arterijski tlak smanjenjem perifernog otpora. Nije uočeno klinički značajno snižavanje krvnog tlaka tijekom ispitivanja tamsulozina.

#### Pedijatrijska populacija

Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje raspona doze u djece s neuropatskim mjehurom. Randomizirano je ukupno 161 dijete (u dobi između 2 i 16 godina) i liječeno 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 ishod je bio utvrditi broj bolesnika u kojih je smanjen tlak pri kojem se aktivira detrusor pražnjenja mjehura (eng. *detrusor leak point pressure* (LPP) na < 40 cm H<sub>2</sub>O temeljem dvije procjene u istom danu. Sekundarni ishodi su bili: stvarni tlak i promjene u postotcima od polaznih vrijednosti tlaka pri kojem dolazi do pražnjenja, poboljšanja ili stabilizacije hidronefroze i hidrouretera i promjena u volumenu urina nakon kateterizacije, kao i broja mokrenja tijekom kateterizacije, što je sve zabilježeno u dnevnicima kateterizacije. Nisu pronađene nikakve statistički značajne razlike između skupine koja je dobivala placebo i skupina koje su dobivale tamsulozin u bilo kojoj od tri doze, niti za primarne, niti za sekundarne ishode. Nije primijećen odgovor niti za jednu ispitivanu dozu.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Tamsulozinklorid se apsorbira iz crijeva te je gotovo u potpunosti bioraspoloživ.

Apsorpcija tamsulozinklorida smanjuje se neposredno nakon obroka.

Ujednačenost apsorpcije može se potaknuti tako što će bolesnik uzimati Tamaliz svaki dan uvijek nakon istog obroka.

Vršne koncentracije u plazmi postignute su približno 6 sati nakon jednokratne doze tamsulozina uzete nakon obroka, a u stanju dinamičke ravnoteže koje se postiže nakon pet dana višekratnog doziranja, C<sub>max</sub> je za dvije

trećine viša nego nakon jednokratne doze. Iako je to ispitivano u bolesnika starije dobi, slično možemo očekivati i u bolesnika mlađe dobi.

Među bolesnicima postoje značajne razlike u plazmatskim koncentracijama lijeka nakon jednokratne doze kao i nakon višekratnih doza.

#### Distribucija

U muškaraca se tamsulozin približno 99% veže na proteine plazme, a volumen distribucije je mali (približno 0,2 l/kg).

#### Biotransformacija

Tamsulozin ima mali učinak prvog prolaska kroz jetru i sporo se metabolizira. Većina tamsulozina prisutna je u plazmi u nepromijenjenom obliku. Metabolizira se u jetri.

U štakora je poslije davanja tamsulozina primijećena neznatna indukcija mikrosomalnih jetrenih enzima.

*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 početne djelatne tvari.

#### Eliminacija

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

Nakon jednokratne doze kapsule tamsulozina s prilagođenim oslobađanjem, nakon obroka izmjereno poluvrijeme eliminacije iznosi 10 sati, a u stanju dinamičke ravnoteže 13 sati.

#### Linearnost/nelinearnost

Tamsulozin pokazuje linearnu kinetiku.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze i ponovljenih doza provedena su na miševima, štakorima i psima.

Osim toga, na štakorima su provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti, a na miševima i štakorima ispitivanja kancerogenosti. Također su provedena *in vivo* i *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti.

Opći profil toksičnosti, koji je ustanovljen nakon visokih doza tamsulozina, sličan je poznatim farmakološkim učincima antagonista alfa<sub>1</sub>-adrenergičkih receptora.

Nakon vrlo visokih doza ustanovljen je promijenjen EKG u pasa. Ta promjena se ne smatra klinički značajnom. Tamsulozin nije pokazao genotoksična svojstva.

Zabilježena je povećana učestalost proliferativnih promjena u mliječnim žlijezdama ženki štakora i miševa. Te promjene vjerojatno nastaju zbog povećanog izlučivanja prolaktina, i to samo nakon velikih doza, a smatra se da nisu klinički značajne.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Sadržaj kapsule:*

celuloza, mikrokristalična (E460)

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1 koji sadrži:

polisorbat 80 (E433)

natrijev laurilsulfat

trietilcitrat

talk

*Ovojnica kapsule:*

željezov oksid, crveni (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
boja indigo carmine - FD&C Blue 2 (E132)  
željezov oksid, crni (E172)  
želatina

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kapsule su pakirane u PVC/PE/PVDC/Al blister, svaki blister sadrži 10 kapsula.  
Kartonska kutija sadrži 30 kapsula (3 blistera) ili 100 kapsula (10 blistera) s priloženom uputom o lijeku.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.  
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid – INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija  
Tel: +386 1 300 42 90  
Fax: +386 1 300 42 91  
e-mail: info@alkaloid.si

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-809145225

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. ožujka 2017./Datum obnove odobrenja: 12. kolovoza 2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

12. kolovoza 2021.