

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Bazetham 0,4 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 0,37 tamsulozina v obliki 0,4 mg tamsulozinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

Oranžna in olivno zelena kapsula s črno natisnjeno oznako "TSL 0.4" in črno črto na obeh koncih. Kapsule vsebujejo bele do sivo bele pelete.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolezenskih znakov spodnjega dela sečil, povezanih z benigno prostatično hiperplazijo (BHP).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Ena kapsula na dan po zajtrku oziroma prvem dnevnem obroku. Bolnik mora kapsulo vzeti stoje ali sede (ne sme ležati). Zaužiti je potrebno celo kapsulo s kozarcem vode. Kapsule se ne sme pretrgati ali odpreti, saj bi to lahko vplivalo na sproščanje dolgotrajno delujoče zdravilne učinkovine.

Pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic odmerka ni potrebno prilagajati.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Pediatrična populacija

Ni ustreznih indikacij za uporabo tamsulozina pri otrocih. Varnosti in učinkovitosti uporabe tamsulozina pri otrocih, mlajših od 18 let še niso dokazali. Podatki, ki so trenutno na razpolago, so opisani v poglavju 5.1.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na tamsulozin, vključno s pojavom angioedema, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Že prej opažena ortostatska hipotenzija (ortostatska hipotenzija v anamnezi).

Težka okvara jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kot pri drugih antagonistih alfa adrenergičnih receptorjev se lahko tudi med zdravljenjem s tamsulozinom zniža krvni tlak, kar lahko v redkih primerih povzroči sinkopo. Bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Bazetham, je treba opozoriti, naj ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (omotica, šibkost) sedejo ali ležejo, dokler simptomi ne minejo.

Pred zdravljenjem s tamsulozinom je treba bolnike natančno pregledati in izključiti prisotnost drugih bolezni, ki lahko povzročijo podobne simptome kot benigna hiperplazija prostate. Pred in v rednih presledkih med zdravljenjem je potrebno opraviti digitalni rektalni pregled in po potrebi določiti za prostato specifični antigen (PSA).

Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manjši od 10 ml/min) je potrebna previdnost, ker izkušenj z uporabo tamsulozina pri tej skupini bolnikov ni.

Po zdravljenju s tamsulozinom so redko poročali o pojavu angioedema. V takem primeru je potrebno nemudoma prekiniti zdravljenje in spremljati bolnika, dokler težave ne izzvenijo. Bolnik po takem dogodku ne sme več prejemati tamsulozina.

Med operacijo sive mreže so pri nekaterih bolnikih, ki so sočasno ali pred posegom prejeli tamsulozinjev klorid, zabeležili pojav sindroma mehke šarenice (IFIS, oblika sindroma majhne zenice). Omenjeni sindrom lahko poveča tveganje za morebitne zaplete na očesu med posegom in po njem.

Izkušnje kažejo, da je koristna prekinitve zdravljenja s tamsulozinijevim kloridom 1-2 tedna pred operacijo, vendar pa neposredna korist prekinitve zdravljenja ni bila potrjena. O sindromu IFIS so poročali tudi pri bolnikih, ki so zdravljenje s tamsulozinom prekinili dalj časa pred operacijo sive mreže.

Pri predoperacijskem pregledu je potrebno ugotoviti ali bolniki, namenjeni na operacijo, prejemajo ali so prejeli tamsulozin. Tako se bo lahko operacijska ekipa ustrezno pripravila na morebiten pojav IFIS-a med posegom.

Uvajanje zdravljenja s tamsulozinijevim kloridom pri bolnikih, za katere je prevedena operacija sive mreže ni priporočljivo.

Pri bolnikih, ki imajo fenotipsko slabo presnovo s CYP2D6, tamsulozinijevega klorida ne smemo dajati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4.

Tamsulozinjev klorid je treba uporabljati previdno v kombinaciji z močnimi in zmernimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile opravljene samo pri odraslih.

Pri sočasni uporabi tamsulozinijevega klorida z atenololom, enalaprilom ali teofilinom niso opazili medsebojnega delovanja.

Sočasna uporaba cimetidina povzroči dvig plazemske koncentracije tamsulozina, medtem ko sočasna uporaba furosemda povzroči upad plazemske koncentracije tamsulozina. Ker pa koncentracija tamsulozina ostaja v normalnem obsegu, odmerjanja ni treba spreminjati.

Diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin in varfarin *in vitro* ne spremenijo proste frakcije tamsulozina v človeški plazmi.

Prav tako tamsulozin ne spremeni prostih frakcij diazepama, propranolola, triklormetiazida in klormadinona.

Diklofenak in varfarin utegneta povečati hitrost izločanja tamsulozina.

Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida z močnim zaviralcem CYP3A4 lahko vodi k povečani izpostavljenosti tamsulozinijevega kloridu. Sočasna uporaba ketokonazola (znan močan zaviralec CYP3A4) je povzročila povečanje AUC tamsulozinijevega klorida za 2,8-krat in in C_{max} za 2,2-krat.

Tamsulozinijev klorid se ne sme uporabljati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih, pri katerih CYP2D6 fenotipsko presnavlja šibkeje.

Tamsulozinijeve klorid je treba uporabljati previdno v kombinaciji z močnimi in zmernimi zaviralci CYP3A4.

Pri sočasni uporabi tamsulozinijevega klorida in paroksetina, ki je močan zaviralec CYP2D6, se je vrednost C_{max} tamsulozina povečala 1,3-krat in AUC 1,6-krat, vendar tako povečanje ni klinično pomembno.

Pri sočasnem zdravljenju z α_1 -adrenergičnim antagonistom lahko vodi do hipertenzije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Bazetham ni indicirano za zdravljenje pri ženskah.

Pri dolgoročnih in kratkoročnih kliničnih študijah so pri zdravljenju s tamsulozsinim opazili težave pri ejakulaciji. V obdobju trženja zdravila pa so poročali o motnjah ejakulacije, retrogradni ejakulaciji in odsotnosti ejakulacije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile opravljene, vendar morajo bolniki upoštevati dejstvo, da se lahko pri jemanju zdravila pojavi omotičnost.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni v skladu z naslednjimi stopnjami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	omotičnost	glavobol	sinkopa		
Očesne bolezni					zamagljen vid, slabovidnost
Srčne bolezni		tahikardija, palpitacije			
Žilne bolezni		ortostatska			

		hipotenzija			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis			epistaksa
Bolezni prebavil		zaprtost, driska, slabost, bruhanje			suha usta
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, rdečica, urtikarija	angioedem	Stevens-Johnson sindrom	multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis
Motnje reprodukcije in dojk	motnje ejakulacije, retrogradna ejakulacija, težave pri ejakulaciji	motnje ejakulacije (nenormalna ejakulacija)		priapizem	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija			

Pri spremljanju zdravila po trženju so z zdravljenjem s tamsulozinom povezali pojav majhne zenice (sindrom mehke šarenice med operacijo, IFIS) med operacijo sive mreže (glejte tudi poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Izkušnje z zdravilom po začetku trženja

Poleg neželenih učinkov, navedenih v zgornji preglednici, so v povezavi z jemanjem tamsulozina poročali še:

Srčne bolezni

Neznana: atrijska fibrilacija, aritmija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Neznana: dispneja

Te spontane neželene učinke so poročali v okviru postmarketinških študij, ki so potekale po celem svetu, zato pogostnosti in povezave s tamsulozinom ne moremo zanesljivo določiti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastropitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje tamsulozinijevega klorida lahko povzroči močne hipotenzivne učinke. Močne hipotenzivne učinke so opazili pri različnih jakostih prevelikega odmerjanja.

Zdravljenje

V primeru akutne hipotenzije po prevelikem odmerjanju je treba zagotoviti kardiovaskularno podporo. Krvni tlak je mogoče korigirati, srčno frekvenco pa normalizirati tako, da se bolnik uleže. Če to ne pomaga, se lahko uporabi ekspanderje plazme, ali po potrebi vazopresorje. Treba je spremljati delovanje ledvic in uporabiti splošne podporne ukrepe. Ni verjetno, da bi dializa koristila, ker je tamsulozin v zelo veliki meri vezan na beljakovine v plazmi.

Za preprečitev absorpcije se lahko uporabijo ukrepi, kot je sprožitev bruhanja. Če gre za zaužitje velike količine, se lahko uporabi izpiranje želodca, aktivno oglje in osmotsko odvajalo, na primer natrijev sulfat.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina

Tamsulozin je α_{1A} -adrenergični antagonist. Uporablja se samo za zdravljenje bolezni prostate. Oznaka ATC: G04CA02

Mehanizem delovanja

Tamsulozin se selektivno in kompetitivno veže na postsinaptične adrenergične receptorje α_{1A} , preko katerih se proži krčenje gladkih mišic. Po vezavi tamsulozina se gladke mišice prostate in sečnice sprostijo.

Farmakodinamični učinki

Tamsulozin sprosti gladke mišice prostate in sečnice ter s tem zmanjša obstrukcijo in poveča največjo hitrost pretoka urina.

Zdravilo izboljša tudi znake draženja in obstrukcije, pri nastanku katerih ima krčenje gladkih mišic spodnjega dela sečil pomembno vlogo.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa lahko z zmanjšanjem periferne uporabe znižajo krvni tlak. V študijah s tamsulozinom pri bolnikih z normalnim krvnim tlakom niso opazili klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka.

Učinki zdravila na simptome zadrževanja in praznjenja mehurja se ohranijo tudi med dolgotrajnim zdravljenjem, kar omogoča precejšen odlog operativnega zdravljenja.

Pediatrična populacija

Pri otrocih z nevropatskim mehurjem so izvedli dvojno slepo, randomizirano, s placebom nadzorovano študijo s primerjavo različnih jakosti odmerkov. Skupno število naključno izbranih otrok je bilo 161 (starih od 2 leti do 16 let), ki so jih zdravili z 1 od 3 velikosti odmerkov tamsulozina (nizek [0,001 do 0,002 mg/kg], srednji [0,002 do 0,004 mg/kg] in velik [0,004 do 0,008 mg/kg]) ali s placebom. Primarni cilj študije je bilo število bolnikov, ki so znižali detruzorski tlak uhajanja urina na <40 cm H₂O na osnovi dveh vrednotenij na isti dan. Sekundarni cilj študije: dejanska in procentualna sprememba glede na osnovno vrednost

detruzorskega tlaka uhajanja urina, izboljšanje ali stabilizacija hidronefroze in hidroureter ter sprememba v količini urina pridobljenega pri kateterizaciji ter številu mikcij v času kateterizacije, kot je zabeleženo v dnevnikih kateterizacije. Niti pri primarnih niti pri sekundarnih ciljnih študijah niso ugotovili statistično značilnih razlik med skupino, ki je prejela placebo in skupinami, ki so prejemale kateregakoli od 3 odmerkov tamsulozina. Pri nobenem nivoju odmerkov niso opazili nobenega odziva na odmere.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tamsulozin se hitro absorbira iz črevesja in njegova biološka uporabnost je skoraj popolna. Uživanje hrane pred uporabo zdravila upočasni njegovo absorpcijo. Enakomerno absorpcijo se lahko zagotovi tako, da se tamsulozin vedno zaužije po zajtrku.

Tamsulozin ima linearno kinetiko.

Tamsulozin doseže največje plazemske koncentracije približno 6 ur po enkratnem odmerku, vzetem po polnem obroku. Zdravilo doseže ravnovesne koncentracije v petih dneh ponavljajočega se odmerjanja, ko je C_{max} pri bolnikih za približno dve tretjini večji kot po enkratnem odmerku. To je bilo dokazano samo pri starejših bolnikih, vendar lahko enake rezultate pričakujemo tudi pri mlajših.

Med bolniki so velike razlike v koncentracijah tamsulozina v plazmi; to velja za posamezne in za večkratne odmerke.

Porazdelitev

Pri človeku se več kot 99% tamsulozina veže na beljakovine plazem. Volumen porazdelitve je majhen, približno 0,2 l/kg.

Biološka transformacija

Tamsulozin ima majhen presnovni učinek prvega prehoda. Večino zdravila najdemo v plazmi v nespremenjeni obliki. Učinkovina se metabolizira v jetrih.

V študijah na podganah so opazili, da tamsulozin le v manjši meri povzroča indukcijo mikrosomskih encimov jeter.

Metaboliti so manj učinkoviti in manj toksični od same zdravilne učinkovine.

Izločanje

Tamsulozin in njegovi metaboliti se izločajo predvsem z urinom, kjer je približno 9 % odmerka prisotnega v nespremenjeni obliki.

Razpolovna doba izločanja tamsulozina je pri bolnikih približno 10 ur (če zdravilo vzamejo po obroku), v stanju ravnovesja pa 13 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost po enkratnem in po ponavljajočih se odmerkih so preučevali pri miših, podganah in psih. Vpliv na sposobnost razmnoževanja so preučevali pri podganah, karcinogenost pri miših in podganah, genotoksičnost pa v testih *in vivo* in *in vitro*.

Običajni profil toksičnosti, ki so ga opazili pri velikih odmerkih tamsulozina, je enak farmakološkemu učinku, povezanemu z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa. Pri zelo velikih odmerkih so pri psih opazili spremembe EKG, vendar domnevajo, da to nima posebnega kliničnega pomena. Pri tamsulozinu niso našli posebnih genotoksičnih lastnosti.

Pri samicah podgan in miši, izpostavljenih tamsulozinu, so odkrili večje proliferativne spremembe mlečnih žlez. To je verjetno posredno povezano s hiperprolaktinemijo in se pojavlja samo pri uporabi velikih odmerkov, zato se to odkritje ne šteje za klinično pomembno.

6. Farmaceutski podatki

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

Mikrokristalna celuloza
Kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata
Polisorbat 80
Natrijev lavrilsulfat
Trietilcitrat
Smukec

Ovojnica kapsule

Želatina
Indigotin (E 132)
Titanov dioksid (E 171)
Rumeni železov oksid (E 172)
Rdeči železov oksid (E 172)
Črni železov oksid (E 172)

Črnilo

Šelak
Črni železov oksid (E 172)
Propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini.
Vsebnik s tabletami: Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonske škatlice z 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 200 kapsulami s podaljšanim sproščanjem v pretisnem omotu iz PVC/PE/PVDC in aluminija. Plastenke HDPE z 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 200 kapsulami s podaljšanim sproščanjem in varnostno zaporko PP.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pliva Ljubljana d.o.o.
Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana - Črnuče

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Škatla z 20 kapsulami s podaljšanim sproščanjem: 5363-I-1095/12
Škatla s 30 kapsulami s podaljšanim sproščanjem: 5363-I-1096/12
Škatla z 90 kapsulami s podaljšanim sproščanjem: 5363-I-1097/12

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve dovoljenja: 29. 12. 2005
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja: 18.06.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.01.2014