

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Bazetham 0,4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,4 mg tamsulozinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Bazetham 0,4 mg tableta s produljenim oslobađanjem je žuta, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom "T04" na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani, dimenzija 7.2 mm x 12 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Uzima se jedna tableta dnevno uvijek u isto doba dana, neovisno o obroku.

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenjem bubrega, kao ni u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene tamsulozina u pedijatrijskoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost tamsulozina u djece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

Kroz usta.

Tabletu treba progutati cijelu, s čašom vode, bez žvakanja i lomljenja jer to može utjecati na produljeno otpuštanje djelatne tvari.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar tamsulozinklorid, uključujući lijekovima uzrokovan angioedem, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Ortostatska hipotenzija u prethodnoj povijesti bolesti.

- Teško oštećenje funkcije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za vrijeme liječenja tamsulozinom može se kao i kod drugih antagonista α_1 -adrenoreceptora, pojaviti sniženje krvnog tlaka koje rijetko ima za posljedicu sinkopu. Kod prvih znakova ortostatske hipotenzije (slabost, omaglica) bolesnik treba sjesti ili leći dok ne nestanu simptomi.

Prije početka liječenja tamsulozinkloridom bolesnika treba pregledati da bi se isključila ostala stanja koja mogu uzrokovati iste simptome kao benigna hiperplazija prostate. Treba učiniti digitorektalni pregled i odrediti specifični antigen prostate (PSA), ako je potrebno prije početka liječenja i u redovitim razmacima tijekom liječenja.

S obzirom na nedovoljno iskustvo, liječenje bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min) treba provoditi uz posebne mjere opreza.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (eng. *intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS) je uočen za vrijeme operacije katarakte i glaukoma u bolesnika koji su na terapiji tamsulozinkloridom ili u bolesnika koji su prethodno liječeni tamsulozinkloridom. IFIS može dovesti do povećanja komplikacija tijekom i nakon operacije oka. Prekid liječenja tamsulozinkloridom 1-2 tjedna prije operacije katarakte ili glaukoma se smatra korisnim, ali stvarna korist od prekida terapije prije operacije do sada nije utvrđena.

IFIS je također primijećen i u bolesnika koji su na dulji vremenski period prije navedenih operacija prestali uzimati tamsulozinklorid.

Početak terapije tamsulozinkloridom u bolesnika kojima je zakazana operacija katarakte ili glaukoma se ne preporučuje.

Tijekom predoperativnih pretraga, očni kirurg i tim oftamologa trebaju uzeti u obzir da li su bolesnici kod kojih treba biti učinjena operacija katarakte ili glaukoma bili liječeni ili se liječe tamsulozinkloridom, kako bi se osigurale potrebne mjere ukoliko se pojavi IFIS tijekom operacije.

Tamsulozinklorid se ne smije kombinirati sa snažnim inhibitorima CYP3A4 u bolesnika sa slabo metabolizirajućim fenotipom CYP2D6. Tamsulozinklorid se mora koristiti s oprezom u kombinaciji sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5.).

Moguće je uočiti ostatke tablete u fecesu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Tijekom istodobne primjene tamsulozinklorida i atenolola, enalapрила ili teofilina nisu zamijećene interakcije.

Istodobna primjena s cimetidinom uzrokuje porast koncentracije tamsulozina u plazmi, dok primjena s furosemidom uzrokuje sniženje koncentracije tamsulozina u plazmi, ali vrijednosti ostaju unutar raspona normalnih koncentracija pa doziranje nije potrebno prilagođavati.

In vitro, diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatina i varfarina ne mijenjaju slobodnu frakciju tamsulozina u plazmi, a niti tamsulozin ne

mijenja slobodnu frakciju diazepama, propranolola, triklormetiazida i klormadinona. Međutim, diklofenak i varfarin mogu povećati stopu eliminacije tamsulozina.

Istodobna primjena tamsulozinklorida sa snažnim inhibitorima CYP3A4 može dovesti 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 smije kombinirati sa snažnim inhibitorima CYP3A4 u bolesnika sa slabo metabolizirajućim fenotipom CYP2D6. Tamsulozinklorid se mora s oprezom koristiti u kombinaciji sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4.

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.

Istodobna primjena drugih antagonista α_1 -adrenoreceptora može dovesti do hipotenzivnog učinka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Tamsulozin nije namjenjen za primjenu u žena.

Zamijećeni su poremećaji ejakulacije u kratkotrajnim i dugotrajnim kliničkim ispitivanjima tamsulozina. 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

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju tamsulozina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ipak, bolesnike treba upozoriti da se može pojaviti omaglica.

4.8. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)	Vrlo rijetke ($< 1/10000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji živčanog sustava	omaglica (1.3%)	glavobolja	sinkopa		
Poremećaji oka					zamagljen vid*, oštećenje vida*
Srčani poremećaji		palpitacije			
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija			

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

*primijećeni nakon stavljanja lijeka u promet

Tijekom operacije katarakte i glaukoma može se pojaviti stanje uske pupile, 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 u promet (vidjeti dio 4.4).

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet:

Pored nuspojava navedenih u tablici iznad, atrijska fibrilacija, aritmija, tahikardija i dispneja su prijavljene u povezanosti s primjenom tamsulozina. S obzirom da su ovo spontano prijavljeni događaji iz čitavoga svijeta nakon stavljanja lijeka u promet, njihova učestalost te uloga tamsulozina u njihovom nastanku 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

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

Liječenje

U slučaju akutne hipotenzije nakon predoziranja bolesniku treba pružiti kardiovaskularnu podršku. Krvni tlak i srčana frekvencija mogu se vratiti na normalu postavljanjem bolesnika u ležeći položaj. Ako to ne pomogne, dodaju se po potrebi plazma ekspanderi ili vazopresori. Treba pratiti funkciju bubrega i primijeniti opće potporne mjere. Dijaliza vjerojatno ne pomaže jer se tamsulozin znatno veže na proteine plazme.

Može se izazvati povraćanje da se smanji apsorpcija. U slučaju predoziranja velikim količinama primjenjuje se ispiranje želuca, davanje aktivnog ugljena i laksativa s osmotskim djelovanjem poput natrijevog sulfata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni, Blokatori α_1 -adrenergičkih receptora, ATK oznaka: G04CA02
Lijekovi isključivo za liječenje bolesti prostate.

Mehanizam djelovanja

Tamsulozin se selektivno i kompetitivno veže za postsinaptičke α_1 -adrenergične receptore, osobito za podtip α_{1A} i α_{1D} , čime dolazi do opuštanja glatkih mišića prostate i uretre.

Farmakodinamički učinci

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

Smiruje i iritativne simptome (simptome zadržavanja urina), kod kojih nestabilnost mokraćnog mjehura ima važnu ulogu.

Djelovanje na smetnje pražnjenja mokraćnog mjehura i na simptome zadržavanja mokraće ostaje jednako tijekom dugotrajnog liječenja. Time se u značajnoj mjeri odgađa potreba za kateterizacijom ili kirurškim liječenjem.

Antagonisti α_1 -adrenergičkih receptora mogu sniziti arterijski tlak smanjenjem perifernog otpora. Tijekom ispitivanja tamsulozina nije primijećeno klinički značajno sniženje krvnog tlaka.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje raspona doze u djece s neuropatskim mjehurom. Randomizirano je ukupno 161 dijete (između 2 i 16 godina) i liječeno s 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 detruzor pražnjenja mjehura (eng. *detrusor leak point pressure*) na <40 cm H₂O 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 placebo skupine i jedne od tri skupine koje su primile određene doze tamsulozina, niti za primarne, kao ni za sekundarne ciljeve. Nije primijećen odgovor niti za jednu ispitivanu dozu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tamsulozin, primijenjen kao tableta s produljenim oslobađanjem, apsorbira se iz tankog crijeva. Procijenjeno je da se približno 57% natašte primijenjene doze apsorbira.

Obrok s malim udjelom masti ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije tamsulozinklorida primijenjenog u obliku tableta s produljenim oslobađanjem. Konzumiranjem obroka s visokim udjelom masti, opseg apsorpcije se, u odnosu na primjenu natašte, povećava za 64% i 149% (AUC i C_{max}).

Tamsulozin pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Nakon primjene pojedinačne doze natašte, vršne plazmatske koncentracije tamsulozina postižu se nakon prosječno 6 sati. U stanju dinamičke ravnoteže, koja se postiže četvrtog dana višekratnog doziranja, vršne plazmatske koncentracije tamsulosina postižu se za 4 do 6 sati, bez obzira na uzimanje hrane (natašte ili nakon jela). Vršne plazmatske koncentracije se povećavaju s približno 6 ng/ml nakon prve doze do 11 ng/ml u stanju dinamičke ravnoteže.

Kao rezultat produljenog oslobađanja tamsulozina najniža koncentracija tamsulozina u plazmi iznosi 40% vršne koncentracije u plazmi, natašte i nakon jela.

Postoji značajna interindividualna varijabilnost plazmatskih razina tamsulozina nakon pojedinačnog i višekratnog doziranja.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

U štakora nije opažena gotovo nikakva indukcija mikrosomalnih jetrenih enzima zbog djelovanja tamsulozina.

In vitro rezultati ukazuju na to da su u metabolizam tamsulozinklorida uključeni CYP3A4 i CYP2D6, s mogućim manjim utjecajem ostalih CYP izoenzima. Inhibicija CYP3A4 i CYP2D6 enzima može dovesti do povećane izloženosti tamsulozinkloridu (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Niti jedan od metabolita nije aktivniji od djelatne tvari.

Eliminacija

Tamsulozin i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju mokraćom. Procjenjuje se da se oko 4-6 % doze tamsulozina izlučuje nepromijenjeno, kod primjene u obliku tablete s produljenim oslobađanjem.

Nakon pojedinačne doze poluvrijeme eliminacije iznosi oko 19 sati, a u stanju dinamičke ravnoteže 15 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne 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 opažen nakon visokih doza tamsulozina odgovara poznatim farmakološkim učincima antagonista α_1 -adrenergičnih receptora. Vrlo visoke doze mijenjaju EKG nalaz u pasa, no ta promjena se ne smatra klinički značajnom. Tamsulozin nije pokazao značajna genotoksična svojstva.

Zabilježena je povećana incidencija proliferativnih promjena u mliječnim žlijezdama ženki štakora i miševa nakon primjene tamsulozina. Ove promjene su vjerojatno posljedica hiperprolaktinemije i javljaju se samo kod visokih doza, a smatra se da nisu klinički značajne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
polietilenoksid
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 8000
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 tableta s produljenim oslobađanjem u (OPA/Al/PVC//Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

HR-H-857970118

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. studeni 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. prosinca 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. kolovoza 2022.