

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

BETAMSAL[®]

tamsulosin

Капсули со модифицирано ослободување, тврди 0.4 mg

1.0 ИМЕ НА ЛЕКОТ

BETAMSAL капсули со модифицирано ослободување, тврди 0.4 mg

2.0 КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула со модифицирано ослободување содржи 0.4 mg тамсулозин хидрохлорид.

За целосната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3.0 ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Капсула со модифицирано ослободување, тврда.

Тврда желатинска капсула, капа со маслинасто зелена боја и тело со портокалова боја. Капсулата е полнета со пелети со бела до скоро бела боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на симптоми на долниот уринарен тракт (LUTS) поврзани со бенигна хиперплазија на простата (BPH).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Една капсула на ден која може да се зема независно од првиот дневен оброк .

Начин на употреба

Перорална употреба.

Капсулата се голта цела. Капсулата не треба да се крши или цвака бидејќи тоа ќе влијае на модифицираното ослободување на активната супстанција.

Не е потребно прилагодување на дозата кај ренална инсуфициенција.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со блага до умерена хепатална инсуфициенција (видете исто така 4.3 Контраиндикации).



Педијатриска популација

Не постои релевантна индикација за употреба на Betamsal кај деца.

Безбедноста и ефикасноста на тамсулозин кај деца < 18 години не е утврдена.

Моментално расположивите податоци се опишани во дел 5.1.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост кон тамсулозин, вклучувајќи ангиоедем предизвикан од лекот, или кон било која друга составна компонента на лекот.
- Ортостатска хипотензија забележана порано (историја на ортостатска хипотензија)
- Тешка инсуфициенција на црниот дроб.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Како и со другите алфа-1-блокатори, за време на терапијата со тамсулозинот во индивидуални случаи може да настане намалување на крвниот притисок и како резултат на тоа, ретко може да дојде до појава на синкопа. При појава на првите знаци на ортостатска хипотензија (вртоглавица, слабост), пациентот треба да седне или легне додека симптомите не се повлечат.

Пред да се започне со терапијата со тамсулозин, пациентот треба во целост да се испита и прегледа, со цел да се исклучи присуство на други состојби кои би можеле да предизвикаат појава на слични симптоми како и бенигната хиперплазија на простатата (BPH). Ректален преглед на простатата и доколку е потребно одредување на нивото на специфичниот простатичен антиген (PSA) треба да се направи пред третманот како и во тек на терапијата во одредени временски интервали.

Третманот кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс под 10 ml/мин) треба да биде со особена претпазливост бидејќи дејството на лекот кај овие пациенти не е испитано.

Кај некои пациенти во текот на операцијата на катаракта и глауком, или оние на претходна терапија со тамсулозин, може да дојде до појава на *интраоперативен iris floppy синдром (IFIS-врста на синдром на мала зеница)*. IFIS може да го зголеми ризикот од компликации на окото за време или после операцијата. Теоретски се смета дека прекинот на терапијата со тамсулозин хидрохлорид 1-2 недели пред хируршка интервенција на катаракта може да биде корисно, но користа од прекинот на терапијата се уште не е докажана. IFIS исто така е забележан кај пациенти кои ја прекинале терапијата со тамсулозин подолг период пред оперативниот зафат.

Започнување на терапија со тамсулозин хидрохлорид кај пациенти кај кои е закажана операција на катаракта или глауком не се препорачува.

За време на пре-оперативната припрема на пациентот, хирурзите и тимот на

офталмолози мора да проверат дали пациентите предвидени за операција на катаракта или глауком земале или се на терапија со тамсулозин, со цел да обезбедат соодветни мерки за третман на можната појава на IFIS за време на интервенцијата.

Тамсулозин хидрохлорид не смее да се дава во комбинација со силни инхибитори на ензимот CYP3A4 кај пациенти со слабо метаболизирачки фенотип CYP2D6.

Тамсулозин хидрохлорид мора да се употребува со голема претпазливост во комбинација со силни и умерени инхибитори на CYP3A4 (видете го делот 4.5).

Постои можност остатоци од тамсулозин да се најдат во фецесот.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Студии на интеракции се изведувани само кај возрасни пациенти.

Не се забележани интеракции при истовремено давање на тамсулозин со атенолол, еналаприл или теофилин.

Истовремената употреба на циметидин ја покачува, додека истовремена употреба на фуросемид ја намалува концентрацијата на тамсулозин во плазмата, но бидејќи промените се во границите на нормала, не е потребно прилагодување на дозата.

Во „*in vitro*“ услови, лековите: диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастатин и варфарин не ја менуваат слободната фракција на тамсулозин во хуманата плазма. Од друга страна, ниту пак тамсулозин не ги менува слободните фракции на диазепам, пропранолол, трихлорметиазид и хлормадион.

Диклофенак и варфарин, меѓутоа, може да ја забрзаат елиминацијата на тамсулозин.

Истовремена употреба на тамсулозин хидрохлорид со силни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до изложеност на зголемени концентрации на тамсулозин хидрохлорид. Истовремена употреба со кетоназол (познат силен инхибитор на CYP3A4) резултирало со пораст на AUC и C_{max} на тамсулозин хидрохлорид за фактор 2.8 односно 2.2. Тамсулозин хидрохлорид не смее да се дава во комбинација со силни инхибитори на ензимот CYP3A4 кај пациенти со слабо метаболизирачки фенотип CYP2D6.

Тамсулозин хидрохлорид мора да се употребува со големо внимание во комбинација со силни и умерени инхибитори на CYP3A4.

Истовремена употреба на тамсулозин хидрохлорид и пароксетин, силен инхибитор на CYP2D6, резултирала со пораст на C_{max} и AUC на тамсулозин за фактор 1.3 односно 1.6, но овие зголемувања не се сметаат за клинички значајни.



Теоретски постои ризик за зголемување на хипотензивниот ефект кога истовремено се дава со други алфа1- адренорецепторни антагонисти.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Betamsal® не е индициран за употреба кај жени.

Нарушувања во ејакулацијата се забележани кај краткотрајните и долготрајните клинички студии со тамсулозин. Настани на нарушување на ејакулацијата, ретроградна ејакулација и неуспешна ејакулација се наведени во фазата на постмаркетиншките испитувања.

4.7 Ефекти врз способноста за управување со моторно возило и ракување со машини

Не се изведени студии за утврдување на ефектите врз способноста за возење или ракување со машини. Меѓутоа, пациентите треба да бидат свесни за фактот дека може да се јави вртоглавица.

4.8 Несакани дејства

MedDRA класификација	Чести (>1/100, <1/10)	Помалку чести (>1/1000, <1/100)	Ретки (>1/10000, <1/1000)	Многу ретки (<1/10000)	Непознати (не можат да бидат проценети од расположивите податоци)
Нарушувања на нервниот систем	Вртоглавица (1.3%)	Главоболка	Синкопа		
Нарушувања на око					Заматен вид,* Оштетен вид*
Срцеви нарушувања		Палпитации			
Васкуларни нарушувања		Ортостатска хипотензија			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Ринитис			Епистаксис*
Гастроинтестинални нарушувања		Опстипација, дијареа, мачнина, повраќање			Сува уста*
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Раш, чешање, уртикарија	Ангиедем	Stevens-Johnson syndrome	Erythema multiforme* Dermatitis exfoliative*
Нарушувања на репродуктивните	Ејакулациони нарушувања			Приапизам	

системи и градите	вклучувајќи ретроградна ејакулација и неуспешна ејакулација				
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација		Астенија			

*забележани пост-маркетиншки

Во пост-маркетиншкото следење, регистрирана е појава на интраоперативен “Floppy” Ирис Синдром (IFIS) за време на операција на катаракта и глауком - состојба на мала зеница, поврзана со терапија со тамсулозин (видете исто така дел 4.4).

Постмаркетиншко искуство: освен наброените несакани дејства во табелата погоре, пријавени се и атријална фибрилација, аритмија, тахикардија и диспнеја, кои се поврзуваат со употребата на тамсулозин.

Поради тоа што овие спонтано пријавени настани се од светско постмаркетиншко искуство, фреквенцијата на настани и улогата на тамсулозин во нивното предизвикување не може со сигурност да се утврди.

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на сомневање на несакано дејство после добивањето на дозволата за лекот е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот ризик/корист од лекот. Здравствените работници треба да го пријават секое сомневање за несакано дејство на овој лек до Националниот Центар за фармаковигиланца на Р.Македонија и Агенцијата за лекови и медицински средства на Р. Македонија.

4.9 Предозирање

Симптоми

Предозирањето со тамсулозин хидрохлорид потенцијално може да резултира со тешки хипотензивни ефекти. Тешки хипотензивни ефекти се забележани со различни степени на предозирање.

Третман

Во случаи на акутна хипотензија која се јавува после предозирање, потребна е кардиоваскуларна поддршка. Крвниот притисок и пулсот ќе се нормализираат со тоа што пациентот треба да легне во хоризонтална позиција. Доколку не се постигне задоволувачки ефект треба да се дадат плазма експандери, а таму каде е потребно и вазопресори. Треба да се следи бубрежната функција и да се применат општи мерки за нејзина поддршка. Со оглед на фактот дека тамсулозин во висок процент се врзува за плазматските протеини примената на дијализа во случај на предозирање не е од корист.

Одредени мерки, како повраќање, се преземаат со цел да се спречи апсорпцијата. Ако се земени големи количини, може да се примени гастрично



испирање (лаважа), да се употребат активен јаглен и осмотски лаксативи како што е натриум сулфат.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група:

Антагонист на α_1 -адренергични рецептори

АТС код: G04CA02

Лекот се употребува само за третман на состојби на простата.

Механизам на дејство

Тамсулозин се врзува селективно и компетитивно за постсинаптичките алфа1-рецептори, поточно за субтипот алфа1A и алфа1D, одговорни за релаксација на мазната мускулатура на простатата, притоа ја редуцира тензијата на истата.

Фармакодинамски дејства

Тамсулозин го зголемува максималниот уринарен проток со релаксирање на мазните мускули на простатата и уретрата, на тој начин ја ублажува опструкцијата.

Тамсулозин исто така ги подобрува иритативните и опструктивни симптоми кај кои контракцијата на мазните мускули во долниот уринарен тракт игра важна улога.

Блокаторите на алфа1-адренергичните рецептори можат да го намалат крвниот притисок со намалување на периферниот отпор. Клинички значајно намалување на крвниот притисок не било регистрирано за време на студиите со тамсулозин кај нормотензивни пациенти.

Педијатриска популација

Двојно-слепа, рандомизирана, плацебо-контролирана студија во која се користени различни дози е спроведена кај деца со неуропатски мочен меур. Вкупно 161 дете (на возраст од 2 до 16 години) после рандомизација се лекувани со една од трите дозни нивоа на тамсулозин (ниско (0,001 – 0,002 mg/kg), средно (0,002 – 0,004 mg/kg) и високо (0,004 – 0,008 mg/kg), или со плацебо. Примарна цел на студијата бил бројот на пациенти кај кои дошло до намалување на притисокот на детрусорот при што доаѓа до неволно уринирање (LPP detrusor leak point pressure) на помалку од 40 cm воден столб, после две мерења дневно. Секундарни цели на студијата биле: актуелната и процентуалната промена во однос на почетните вредности на LPP, подобрување или стабилизација на хидронефрозата и хидроуретерот, промени во волуменот на урина, после катетеризација, како и бројот на мокрења во време на катетеризација, забележани во дневникот за катетеризација. Нема статистички значајна разлика помеѓу групата на плацебо и било која од трите групи на пациенти на тамсулозин, ниту за примарната, ниту за било која

секундарна цел на студијата. Не е забележана дозна зависност во било кое дозно ниво.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Betamsal® е капсула со модифицирано ослободување. Тамсулозин брзо се апсорбира од цревата и неговата биорасположивост е скоро комплетна. Апсорпцијата е успорена ако оброкот бил земен пред апликацијата на лекот. Рамномерност во апсорпцијата може да се обезбеди со земање на тамсулозин секогаш по доручек.

Тамсулозин покажува линеарна кинетика.

Максималните плазматски концентрации се постигнуваат приближно шест часа по еднократна доза на тамсулозин земен после оброк. Состојба на динамичка рамнотежа се постигнува од петтиот ден со повеќекратно дозирање, кога *C_{max}* кај пациентите е околу две-третини повисок во однос на оној постигнат по еднократно дозирање на лекот. Иако ова било покажано само кај постарите лица, истиот резултат се очекува и кај помлади пациенти.

Постојат големи интериндивидуални варијации во плазматското ниво на тамсулозин и тоа како по еднократно, така и по повеќекратно дозирање.

Дистрибуција

Кај мажи, тамсулозин приближно во 99% се врзува за плазматските протеини, а волуменот на дистрибуција е мал (околу 0.2 l/kg).

Биотрансформација

Тамсулозин само во мал дел подлежи на метаболизам при првото преминување низ црниот дроб. Најголем дел од тамсулозинот се наоѓа во плазмата како непромент. Лекот се метаболизира во црниот дроб.

Во студии на стаорци, било најдено дека тамсулозин предизвикува само мала индукција на микрозомалните хепатални ензими.

In vitro резултатите укажуваат дека во метаболизмот на тамсулозин хидрохлорид се вклучени CYP3A4 и CYP2D6, со можно помало влијание на другите CYP изоензими. Инхибицијата на CYP3A4 и CYP2D6 ензимот може да доведе до зголемување на изложеноста на тамсулозин хидрохлорид (видете ги деловите 4.4 и 4.5).

Не е потребно прилагодување на дозата кај хепатална инсуфициенција. Ниеден од метаболитите не е поактивен од самата активна супстанција.

Елиминација

Тамсулозин и неговите метаболити главно се излачуваат во урината, при што околу 9% од дозата е присутна во непроменета форма.

По еднократна доза на тамсулозин во форма на капсули со модифицирано ослободување, кај пациенти после земање на храна и во состојба на динамична рамнотежа, полувремето на елиминација изнесува околу 10 односно 13 часа.

При бубрежната инсуфициенција не е потребно намалување на дозата.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Токсичност на тамсулозин по единкратно и повеќекратно дозирање била



испитана кај глувци, стаорци и кучиња. Репродуктивната токсичност исто така била испитана кај стаорци, карциногеност кај глувци и стаорци, и генотоксичност во *In vitro* и *In vivo* услови.

Општиот токсичен профил детектиран со големи дози на тамсулозин е еквивалентен на фармаколошките дејства карактеристични за алфа адренергични блокатори.

Промените во ЕКГ-записите биле регистрирани со многу големи дози кај кучиња. Меѓутоа, ова не се смета дека има било каква клиничко значење. Не е најдено дека тамсулозин поседува значаен генотоксичен потенцијал.

При експозиција на тамсулозин биле откриени поголеми пролиферативни промени на млечните жлезди кај женски стаорци и глувци. Овие наоди, кои се веројатно индиректно поврзани со хиперпролактинемијата и се јавуваат само како резултат на земање на големи дози, се сметаат за клинички незначајни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Содржина на капсулата

- Целулоза, микрокристална
- Метакрилна киселина-етилакрилат кополимер (1:1) дисперзија 30%: полисорбат 80, натриум лаурил сулфат
- Талк
- Триетилцитрат
- Прочистена вода

Состав на капсулата

Тело на капсулата

- Желатин
- Железен (III) оксид, црвен (E172)
- Титан диоксид (E171)
- Железен (III) оксид, жолт (E172)

Глава на капсулата

- Желатин
- Индиго кармин-FD&C Blue 2 (E 132)
- Железен (III) оксид, црн (E172)
- Титан диоксид (E171)
- Железен (III) оксид, жолт (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години од датумот на производство.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување.

Лекот се чува на места достапни за деца!!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Блистер (PVC/PE/PVDC/ Al) со 10 капсули со модифицирано ослободување.
Кутијата содржи 3 блистери (вкупно 30 капсули со модифицирано ослободување)

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Неупотребениот лек се уништува према важечките прописи.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Производител

HEMOFARM A.D., ул. Београдски пут б.б., 26300 Вршац, Р. Србија

Место на производство

Synthon Hispania S.L., Castello, 1, Poligono las Salinas, 08830 Sant Boi de Llobregat, Spain

Famar S.A., Solid Pharmaceuticals Site, 7 Anthoussas str., 153 44 Anthoussa, Athens, Greece

Rottendorf Pharma GmbH, Ostenfelder strasse 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany

Носител на одобрението за ставање во промет

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО – ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА
ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ, ул. Јадранска Магистрала бр.31, Скопје,
Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март, 2017 година

