

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Bazetham/ Базетам 0,4 mg таблети со продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една Базетам 0,4 mg таблета со продолжено ослободување содржи 0,4 mg тамсулозин хидрохлорид.

Помошните супстанции се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета со продолжено ослободување.

Bazetham 0,4 mg таблета со продолжено ослободување е жолта, биконвексна, овална филм-обложена таблета, со втисната ознака "T04" на едната страна и без ознаки на другата страна, со димензии 7,2mm x12mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекување на симптоми на долниот уринарен тракт (eng. lower urinary tract symptoms, LUTS) поврзани со бенигна хиперплазија на простата (BPH).

4.2 Дозирање и начин на употреба

За перорална употреба.

Дозирање

Се зема една таблета на ден, секогаш во исто време во текот на денот, независно од оброкот. Таблетата треба да се проголта цела, со чаша вода, без џвакање и кршење бидејќи тоа може да влијае на продолженото ослободување на активната супстанција.

Не е потребно да се прилагодуваат дозите кај пациенти со оштетување на бубрежната функција. Не е потребно прилагодување на дозите кај пациенти со благо до умерено тешко оштетување на хепаталната функција (погледнете во дел 4.3).

Педијатриска популација

Нема доволно податоци за примена на Bazetham 0,4 mg таблета со продолжено ослободување кај деца.

Сигурноста и ефикасноста на тамсулозин кај деца помлади од 18 години не е утврдена. Моментално достапните податоци се опишани во дел 5.1

4.3 Контраиндикации



- Хиперсензитивност кон активната супстанција или кон било која друга помшна супстанција на лекот (видете дел 6.1)
- Историја на ортостатска хипотензија; тешка хепатална инсуфициенција.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

За време на земање на лекот може ретко, како и кај другите антагонисти на α_1 -адренорецепторите, да дојде до намалување на крвниот притисок што може да предизвика синкопа. Во колку започнат да се јавуваат почетни симптоми на ортостатска хипотензија (вртоглавица, слабост) пациентот треба да седне или да легне додека симптомите не исчезнат.

Пред започнување на терапија со тамсулозин пациентот треба да се прегледа со цел да се исклучи присуството на други состојби кои можат да предизвикаат слични симптоми со оние на бенигна хиперплазија на простата (BHP). Пред почетокот на терапијата и потоа во редовни интервали, треба да се направи дигито-ректален преглед и да се одредат вредностите на простата специфичниот антиген (PSA) доколку е потребно.

Со обзир на недоволното искуство, посебни мерки на претпазливост се потребни при лекување на пациенти со сериозни бубрежни оштетувања (клиренс на креатинин од $< 10 \text{ ml/min}$).

Интраоперативниот "Floppy" Ирис Синдром (IFIS, варијанта на синдром на мек ирис) бил забележан за време на операција на катаракта и глауком кај некои пациенти кои се на терапија или претходно примале терапија со тамсулозин. IFIS може да доведе до зголемување на компликациите во текот или по операцијата на окото.

Прекилот на терапијата со тамсулозин 1-2 недели пред операција на катаракта или глауком се смета дека може да е од корист, но вистинската корист од прекилот на терапијата пред операција сè уште не е утврдена. IFIS е истот така забележан кај пациенти кои подолг временски период пред операцијата на катаракта престанале да земаат тамсулозин.

Почетокот на терапијата со тамсулозин кај пациенти кај кои им е закажана операција на катаракта или глауком не се препорачува. За време на пред-оперативната процена, хирурзите за операцијата на катарактата и офталмолозите треба да проверат дали пациентите на кои им е закажана операција на катаракта или глауком се или биле третирани со тамсулозин со цел да се преземат соодветни мерки на контрола на IFIS за време на операцијата.

Тамсулозин хидрохлорид не треба да се комбинира со силни инхибитори на CYP3A4 (пр. кетоназол) кај пациенти со слабо метаболизирачки фенотип CYP2D6.

Тамсулозин хидрохлорид мора да се употребува со големо внимание во комбинација со силни или умерени (пр. еритромицин) инхибитори на CYP3A4 (погледнете во дел 4.5).

Можно е да забележат остатоци во таблетата во фецесот.



4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Испитување на интеракциите се спроведени само на возрасни. Не се регистрирани интеракции при истовремена употреба на тамсулозин со атенолол, еналаприл или теофилин. Истовремената употреба на циметидин ги зголемува, а истовремената употреба на фуросемид ги намалува плазматските концентрации на тамсулозин, меѓутоа, со оглед на тоа дека концентрацијата на тамсулозин останува во рамките на терапевтските граници, дозирањето не треба да се менува.

Ин витро, ниту диазепам, ниту пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастатин и варфарин, не ја менуваат слободната фракција на тамсулозин во плазмата. Ниту пак, тамсулозин, ги менува слободните фракции на диазепам, пропранолол, трихлорметиазид и хлормадион.

Диклофенак и варфарин, сепак, можат да ја зголемат елиминацијата на тамсулозин.

Истовремена употреба на тамсулозин хидрохлорид со јаки инхибитори на CYP3A4 може да доведе до изложеност на зголемени концентрации на тамсулозин хидрохлорид. Истовремена употреба со кетоназол (познат јак инхибитор на CYP3A4) резултирало со пораст на C_{max} и AUC на тамсулозин хидрохлорид за фактор 2,8 односно 2,2.

Тамсулозин хидрохлорид не смее да се комбинира со јаки инхибитори на CYP3A4 кај пациенти со слабо метаболизирачки фенотип CYP2D6.

Тамсулозин хидрохлорид мора да се употребува со големо внимание во комбинација со силни или умерени инхибитори (пр. еритромицин) на CYP3A4.

Истовремена употреба на тамсулозин хидрохлорид и пароксетин, јак инхибитор на CYP2D6, резултирало 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. Истовремена употреба на други α_1 -адренорецепторни антагонисти може да доведе до хипотензивен ефект.

4.6 Употреба за време на бременсот и доење

Тамсулозин не е наменет за употреба кај жени. Нарушувања на ејакулацијата биле забележани во кратки и долгорочни клинички студии со тамсулозин. По ставање на лекот во промет пријавени се нарушувања на ејакулација, ретроградна ејакулација и неуспех на ејакулација.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Нема податоци за влијанието на тамсулозин врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, пациентите треба да бидат предупредени на можна појава на вртоглавица.

4.8 Несакани дејства



Органски систем	Чести (>1/100, <1/10)	Помалку чести (>1/1000, <1/100)	Ретки (>1/10000, <1/10000)	Многу ретки (<1/10000)	Непозната фреквенција (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци)
Пореметувања на нервниот систем	Зашеменост (1,3%)	Главоболка	Синкопа		
Нарушувања на окото					Заматен вид* Оштетување на видот*
Срцеви пореметувања		Палпитации			
Васкуларен систем		Ортостатска хипотензија			
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања		Ринитис			Епистакса*
Гастроинтестинални пореметувања		Констипација, дијареа, мачнина, повраќање			Сува уста*
Пореметувања на кожата и поткожното ткиво		Исип, чешање, уртикарија	Ангиоедем	Stevens-Johnson синдром	Еритема мултиформ* Екфолиативен дерматитис*



Пореметувања на репродуктивните системи и градите	Нарушена ејакулација вклучувајќи ретроградна ејакулација и неуспех на ејакулација			Пријапизам	
Општи пореметувања и реакции на местото на администрација		Астенија			

*пријавени после пуштањето на лекот во промет

Како и со другите α блокатори, може да се јави поспаност, заматен вид и едем.

Во пост-маркетиншкото следење, регистрирана е појава на интраоперативен "Floppy" Ирис Синдром (IFIS) за време на операција на катаракта, како последица на терапија со тамсулозин (видете точка 4.4).

Пост- маркетиншко искуство: Дополнително на несаканите ефекти наведени погоре, при употребата на тамсулозин биле пријавени и атријална фибрилација, аритмија, тахикардија и диспнеа. Со оглед на тоа што овие несакани ефекти потекнуваат од пост-маркетиншкото искуство низ целиот свет, не може соодветно да се одреди нивната зачестеност и улогата на тамсулозин во нивното настанување.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Предозирање

Симптоми

Предозирање со тамсулозин хидрохлорид потенцијално може да резултира



со тешка хипотензија. Случаи на тешка хипотензија се приметени при различни нивоа на предозирање.

Лекување

Во случај на акутна хипотензија како последица на предозирање треба да се даде кардиоваскуларна поддршка. Крвниот притисок и срцевиот ритам може да се вратат во нормала со легнување на пациентот. Ако ова не помогне тогаш треба да се применат плазма експандери или вазопресори. Бубрежната функција треба да се следи и треба да се применат општи т.н. супортивни мерки. Дијализата не може да биде од помош, бидејќи тамсулозин цврсто се врзува за плазматските протеини.

Може да се преземат и мерки, како што е емеза со цел да се спречи апсорпцијата. Доколку се работи за предозирање со голема количина од лекот, треба да се направи испирање на желудникот и да се примени активен медицински јаглен и осмотски лаксатив, како што е натриум сулфат.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: блокатори на алфа₁ - рецептори
АТС код: G04CA02

Механизам на дејство

Тамсулозин се врзува селективно и компетитивно за постсинаптичките α_{1A} -адренергички рецептори, особено за подтип α_{1A} со што настанува релаксација на мазната мускулатура во простатата и мочната цевка.

Фармакодинамски дејства

Bazetham 0,4 mg го зголемува максималниот уринарен проток. Со релаксирање на мазните мускули на простатата и уретрата, ја ублажува опструкцијата со што го олеснува празнењето на мочниот меур. Исто така го подобрува комплексот на иритативни и опструктивни симптоми кои се должат на нестабилноста на мочниот меур и притисокот врз мазните мускули на долниот уринарен тракт. Антагонистите на α_{1A} -адренергичките рецептори можат да го намалат артерискиот притисок со намалување на периферниот отпор. Не било регистрирано клинички значајно намалување на крвниот притисок за време на лекување со Bazetham 0,4 mg.

Педијатриска популација

Спроведено е двојно слепо, рандомизирано, плацебо контролирано испитување на доза кај деца со невропатски меур. Рандомизирани биле вкупно 161 дете (од 2 до 16 години) и биле лекувани со една од три дози тамсулозин (ниска доза [0.001 до 0.002 mg/kg], средна доза [0.002 до 0.004 mg/kg] и висока доза [0.004 до 0.008 mg/kg]) или плацебо.

Примарната цел била да се утврди бројот на пациенти кај кои е намален притисокот при кој се активира детрузор на празнење (leak point pressure) на <40 cm H₂O на основ на две проценки во ист ден. Секундарни цели биле: вистинскиот притисок и промените во проценти од појдовните вредности на притисокот при кој доаѓа до спонтанно празнење,



подобрување или стабилизација на хидронефрози и хидроуретер и промена во волуменот на урината после катетеризација, како и број на уринирања во тек на катетеризација, што е забележано во дневниците на катетеризација. Не се најдени никакви значајни разлики меѓу групата со плацебо и една од трите групи кои примале одредена доза на тамсулозин, ниту за примарни, како ни за секундарните цели. Не е забележан одговор ниту за една испитувана доза.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Тамсулозин земен во облик на таблета со продолжено ослободување се апсорбира од тенкото црево. Утвредено е дека на гладно се апсорбира приближно 57% од примената доза.

Оброк со мал удел на масти не влијае на делот и брзината на абсорпција на тамсулозин хидрохлорид примен во облик на таблети со продолжено ослободување. Конзумирање на оброк богат со масти уделот на апсорпција во однос на примена на гладно, се зголемува на околу 64% односно 149% (AUC и C_{max}).

По земање на поединечна доза на гладно, најголеми плазматски нивоа на тамсулозин се постигнуваат по просечно 6 часа. Во состојба на динамичка рамнотежа, која се постигнува по четвртиот ден по повеќекратно дозирање, максимални плазматски концентрации на тамсулозин се постигнуваат за 4 до 6 часа, без обзир на земањето на храна (на гладно или по оброк). Максимални плазматски концентрации се зголемуваат околу 6 ng/ml по првата доза до 11 ng/ml во состојба на динамичка рамнотежа.

Резултат на продолженото ослободување на тамсулозин е постојана плазматска концентрација на тамсулозин од 40% максимални плазматска концентрација на гладно или по јадење.

Постојат значајни интер-индивидуални варијации во плазматското ниво на тамсулозин и тоа како по еднократно, така и по повеќекратно дозирање.

Дистрибуција

Тамсулозин приближно се врзува за плазматските протеини околу 99%, со низок волуменот на дистрибуција (околу 0,2 l/kg).

Метаболизам

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, не е забележано дека тамсулозин врши индукција на микрозомалните хепатални ензими. *In vitro* резултатите укажуваат дека во метаболизмот на тамсулозинхлорид 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 тамсулозинхлорид (погледнете ги деловите 4.4 и 4.5). Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатална инсуфициенција



Метаболитите не се поактивни во споредба со самиот оригинален лек.

Елиминација

Тамсулозин и неговите метаболити главно се екскретираат во урината. Се проценува дека околу 4-6% од дозата на тамсулозин се екскретира во непроменета форма, при примена во облик на таблети со продолжено ослободување.

Елиминациониот полуживот по поединечна доза е 19 часа а во состојба на динамичка рамнотежа 15 часа.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренална инсуфициенција

Линеарност/не-линеарност

Тамсулозин следи линеарна кинетика.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Токсичноста на тамсулозин по еднократно и повеќекратно дозирање била испитана кај глвци, стаорци и кучиња. Репродуктивната токсичност исто така била испитана кај стаорци, карциногеноста кај глвци и стаорци, и генотоксичноста во *In vitro* и *In vivo* услови.

Општиот токсичен профил откриен со големи дози на тамсулозин е сличен на фармаколошките дејства карактеристични за антагонистите на алфа1-адренергичните рецептори.

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

При експозиција на тамсулозин биле откриени поголеми пролиферативни промени на млечните жлезди кај женки на стаорци и глвци. 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

Јадро на таблета

микрокристална целулоза
полиетиленоксид
колиден безводен силициум диоксид
магнезиум стеарат

Обвивка на таблета



хипромелоза
титан диоксид (E171)
макрогол 8000
жолт железо оксид (E172)
црвен железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

30 месеци.

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

30 (3x10) таблети со продолжено ослободување во (OPA/Al/PVC//Al) блистер.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Не постојат посебни барања

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ ПРОИЗВОДИТЕЛ

ПЛИВА ДООЕЛ СКОПЈЕ
Ул. Никола Парапунов бб Скопје,
Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2018 година

