

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Miktosan, 0,4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,4 mg tamsulosyny chlorowodoru (*Tamsulosini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 18,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Okrągła, obustronnie wypukła, brązowa tabletki z wyciśniętym symbolem „0,4” na jednej stronie i „SZ” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych (ang. LUTS - lower urinary tract symptoms) związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. BPH - benign prostatic hyperplasia).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna tabletki na dobę, którą można przyjmować niezależnie od posiłków.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć w całości, bez kruszenia lub żucia, gdyż może to mieć wpływ na przedłużone uwalnianie substancji czynnej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek: u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lekkimi do umiarkowanych dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz także punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tamsulosyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dostępne obecnie dane opisano w punkcie 5.1.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tamsulosynę (w tym obrzęk naczynioruchowy wywołany działaniem leku) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niedociśnienie ortostatyczne w wywiadzie.
- Ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tak jak w przypadku innych leków alfa-1-adrenolitycznych, podczas leczenia tamsulosyną mogą wystąpić pojedyncze przypadki zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi, rzadko prowadzące do omdlenia. Po wystąpieniu pierwszych oznak niedociśnienia ortostatycznego (zawroty głowy, osłabienie) pacjent powinien usiąść lub położyć się do czasu ustąpienia tych objawów.

Przed rozpoczęciem leczenia tamsulosyną pacjenta należy zbadać w celu wykluczenia innych chorób, które mogą powodować objawy podobne do występujących w łagodnym rozroście gruczołu krokowego. Gruczoł krokowy należy zbadać *per rectum* i, jeśli to konieczne, oznaczyć u pacjenta stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (ang. PSA - prostate-specific antigen) przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach w trakcie jego trwania.

Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min) należy leczyć z zachowaniem ostrożności ze względu na brak badań w tej grupie pacjentów.

U niektórych pacjentów w trakcie lub po leczeniu tamsulosyną, podczas chirurgicznego leczenia zaćmy i jaskry obserwowano wystąpienie śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki (ang. IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome, odmiana zespołu małej źrenicy). IFIS może prowadzić do nasilonych powikłań w przebiegu operacji. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tamsulosyną pacjentów, u których planowane jest chirurgiczne leczenie zaćmy lub jaskry.

Przerwanie stosowania tamsulosyny na 1-2 tygodnie przed chirurgicznym leczeniem zaćmy lub jaskry uznaje się za pomocne, jednak nie określono korzyści wynikających z przerwania leczenia. Przypadki IFIS notowano również u pacjentów, którzy przerwali leczenie tamsulosyną na dłuższy czas przed zabiegiem.

W trakcie oceny przedoperacyjnej zespół chirurgów i okulistów wykonujący zabieg chirurgiczny powinien ustalić, czy pacjent zakwalifikowany do chirurgicznego leczenia zaćmy lub jaskry jest lub był leczony tamsulosyną, aby zapewnić dostępność odpowiednich środków do opanowania IFIS podczas zabiegu chirurgicznego.

Tabletki Miktosan zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tamsulosyny nie należy stosować jednocześnie z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem izoenzymu CYP2D6. Tamsulosynę należy stosować ostrożnie razem z silnymi i umiarkowanie silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Nie obserwowano interakcji podczas jednoczesnego stosowania tamsulosyny z atenololem, enalaprylem lub teofiliną. Jednocześnie stosowana cymetydyna zwiększa, a furosemid zmniejsza stężenie tamsulosyny. Ponieważ jednak stężenie tamsulosyny utrzymuje się nadal w zakresie wartości uznanych za prawidłowe, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

W warunkach *in vitro* następujące leki nie zmieniały stężeń wolnej frakcji tamsulosyny w osoczu ludzkim: diazepam, propranolol, trichlorometiazyd, chlormadinon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid, symwastatyna i warfaryna. Również tamsulosyna nie zmieniała stężeń wolnej frakcji diazepamu, propranololu, trichlorometiazydu i chlormadinonu.

Diklofenak i warfaryna mogą jednak zwiększać szybkość eliminacji tamsulosyny.

Jednoczesne stosowanie tamsulosyny i silnych inhibitorów CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tamsulosynę. Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem (znany silny inhibitor CYP3A4) powodowało 2,8- krotne zwiększenie wartości AUC i 2,2-krotne zwiększenie C_{max} tamsulosyny.

Pacjentom wolno metabolizującym z udziałem izoenzymu CYP2D6 nie należy podawać tamsulosyny razem z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4.

Tamsulosynę należy stosować ostrożnie razem z silnymi i umiarkowanie silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie tamsulosyny i paroksetyny (silnym inhibitorem CYP2D6) powodowało 1,3-krotne zwiększenie C_{max} i 1,6-krotne zwiększenie wartości AUC tamsulosyny. Zmiany te nie mają jednak znaczenia klinicznego.

Istnieje teoretyczne ryzyko nasilenia działania hipotensyjnego podczas jednoczesnego stosowania z lekami, które mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi, w tym z lekami znieczulającymi i innymi antagonistami receptora alfa-1-adrenergicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma wskazań do stosowania tamsulosyny u kobiet.

W krótko- i długotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem tamsulosyny obserwowano zaburzenia wytrysku. W okresie po wprowadzeniu tamsulosyny do obrotu notowano zaburzenia wytrysku, wytrysk wsteczny i brak wytrysku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu tamsulosyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia senności, nieostrego widzenia, zawrotów głowy i omdlenia.

4.8 Działania niepożądane

Tamsulosynę w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu oceniano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą. Działania niepożądane były najczęściej lekkie i występowały na ogół z niewielką częstością. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był nieprawidłowy wytrysk, występujący u około 2% pacjentów.

Działania niepożądane przypuszczalnie związane z tamsulosyną w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu lub w innej postaci farmaceutycznej były następujące:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), z pojedynczymi przypadkami włącznie, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy (1,3%)

Niezbyt często: ból głowy

Rzadko: omdlenie

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: niewyraźne widzenie*, pogorszenie wzroku*

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca

Zaburzenia naczyńiowe

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej nosa

Częstość nieznana: krwawienie z nosa*

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, wymioty, zaparcie, biegunka

Częstość nieznana: suchość błony śluzowej jamy ustnej*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd, pokrzywka

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona

Częstość nieznana: rumień wielopostaciowy*, złuszczone zapalenie skóry*

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: zaburzenia wytrysku, w tym wytrysk wsteczny i brak wytrysku

Bardzo rzadko: priapizm

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: astenia

* obserwowane po wprowadzeniu tamsulosyny do obrotu

Podobnie, jak w przypadku innych alfa-adrenolityków, może wystąpić senność, niewyraźne widzenie, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub obrzęk.

W okresie postmarketingowym z leczeniem tamsulosyną wiązano przypadki zwężenia źrenicy w trakcie chirurgicznego leczenia zaćmy i jaksry, znanego jako śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS) (patrz także punkt 4.4).

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Oprócz wymienionych wyżej działań niepożądanych, podczas stosowania tamsulosyny zgłaszano przypadki migotania przedsionków, zaburzeń rytmu serca, tachykardii i duszności. Ze względu na to, że te spontaniczne raporty pochodzą z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynki światowe, ani częstości wymienionych działań, ani ich związku przyczynowego ze stosowaniem tamsulosyny nie można ustalić w sposób wiarygodny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie tamsulosyny może spowodować ciężkie objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Objawy takie obserwowano po przedawkowaniu różnego stopnia.

Leczenie

W razie ostrego niedociśnienia tętniczego na skutek przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące układ sercowo-naczyniowy. W celu przywrócenia prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego i częstości pracy serca pacjent powinien się położyć. Jeśli takie postępowanie nie jest wystarczające, można podać środki zwiększające objętość krwi i, w razie konieczności, leki zwężające naczynia. Należy monitorować czynność nerek i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Tamsulosyna w bardzo dużym stopniu związana jest z białkami osocza, więc zastosowanie dializy jest nieskuteczne. W celu zmniejszenia wchłaniania można prowokować wymioty. W przypadku zażycia dużych ilości produktu można wykonać płukanie żołądka oraz podać węgiel aktywny i osmotycznie działające środki przeczyszczające (takie jak siarczan sodu).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora alfa-1-adrenergicznego

Kod ATC: G04CA02

Produkty stosowane wyłącznie w leczeniu chorób gruczołu krokowego.

Mechanizm działania

Tamsulosyna wiąże się wybiórczo i kompetywnie z postsynaptycznymi receptorami adrenergicznymi alfa-1, zwłaszcza podtypu alfa_{1A}, które powodują rozkurcz mięśni gładkich gruczołu krokowego, zmniejszając ich napięcie.

Właściwości farmakodynamiczne

Tamsulosyna zwiększa maksymalny wypływ moczu przez rozkurcz mięśni gładkich gruczołu krokowego i cewki moczowej, usuwając w ten sposób utrudnienia przepływu.

Ponadto łagodzi objawy podrażnienia i trudności w oddawaniu moczu, w których ważną rolę odgrywa skurcz mięśni gładkich dolnych dróg moczowych.

Leki blokujące receptory alfa-1-adrenergiczne mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi poprzez zmniejszenie oporu obwodowego. Badania wykazały, że tamsulosyna nie powoduje istotnego klinicznie zmniejszenia wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Dzieci i młodzież

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą, z zastosowaniem różnych dawek, przeprowadzono u dzieci z neurogeną dysfunkcją pęcherza moczowego. Łącznie 161 dzieci (w wieku od 2 do 16 lat) przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo lub jedną z 3 dawek tamsulosyny: małą (od 0,001 do 0,002 mg/kg mc.), średnią (od 0,002 do 0,004 mg/kg mc.) i dużą (od 0,004 do 0,008 mg/kg mc.). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była liczba pacjentów, u których w dwóch pomiarach wykonanych tego samego dnia stwierdzono zmniejszenie ciśnienia wycieku spowodowane niekontrolowanym skurczem wypieracza, bez udziału ciśnienia śródbrzusznego (ang. LPP - *detrusor leak point pressure*) do <40 cm H₂O. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: faktyczna i procentowa zmiana wobec wartości początkowych DLPP, poprawa i stabilizacja wodonercza i wodniaka moczowodu, zmiana objętości moczu wydalonego podczas cewnikowania oraz liczba spontanicznych mikcji podczas cewnikowania, określone na podstawie zapisów w karcie bilansu wodnego. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą otrzymującą placebo a którąkolwiek z trzech grup leczonych tamsulosyną ani w odniesieniu do pierwotnych, ani drugorzędowych punktów końcowych. Nie zaobserwowano również odpowiedzi klinicznej na żadną dawkę leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tamsulosyna w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wchłania się w jelicie, a jej biodostępność wynosi około 55-59%. Stałe powolne uwalnianie tamsulosyny utrzymuje się z niewielkimi wahaniami przez 24 godziny w całym zakresie pH przewodu pokarmowego. Spożycie pokarmu nie ma wpływu na szybkość i zakres wchłaniania tamsulosyny zawartej w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu.

Tamsulosyna wykazuje farmakokinetykę liniową.

Maksymalne stężenie tamsulosyny w osoczu występuje średnio po 6 godzinach od przyjęcia na czczo produktu w pojedynczej dawce. W stanie stacjonarnym, który występuje w ciągu czterech dni przyjmowania leku w dawkach wielokrotnych, tamsulosyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 4 do 6 godzin zarówno na czczo, jak i po posiłku. Stężenie maksymalne zwiększa się od około 6 ng/ml po pierwszej dawce do 11 ng/ml w stanie stacjonarnym.

Postać tabletki o przedłużonym uwalnianiu sprawia, że minimalne stężenie tamsulosyny w osoczu stanowi 40% maksymalnego stężenia zarówno na czczo, jak i po posiłku.

Stężenie tamsulosyny w osoczu zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i przy dawkowaniu wielokrotnym wykazuje bardzo dużą zmienność międzyosobniczą.

Dystrybucja

U mężczyzn tamsulosyna wiąże się z białkami osocza w około 99%, a objętość dystrybucji jest niewielka (około 0,2 l/kg).

Metabolizm

Tamsulosyna w niewielkim stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia i jest powoli metabolizowana. W osoczu występuje głównie w postaci niezmienionej. Tamsulosyna jest metabolizowana w wątrobie.

U szczurów zaobserwowano, że tamsulosyna tylko nieznacznie pobudza enzymy mikrosomalne wątroby.

Żaden z metabolitów nie jest bardziej aktywny od macierzystego związku.

Wydalenie

Tamsulosyna i jej metabolity są wydalane głównie w moczu. Ocenia się, że około 4-6% podanej dawki produktu o przedłużonym uwalnianiu znajduje się w moczu w postaci niezmienionej.

Okres półtrwania tamsulosyny w fazie eliminacji zmierzony po podaniu pojedynczej dawki oraz w stanie stacjonarnym wynosi, odpowiednio, około 19 i 15 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność tamsulosyny po podaniu pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych badano u myszy, szczurów i psów. Ponadto toksyczny wpływ na reprodukcję badano na szczurach, działanie rakotwórcze na myszach i szczurach, a genotoksyczność oceniano *in vivo* oraz *in vitro*.

Ogólny profil toksyczności tamsulosyny po zastosowaniu dużych dawek jest równoważny działaniu farmakologicznemu antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych. U psów tamsulosyna podawana w bardzo dużych dawkach powodowała zmiany w zapisie EKG. Nie uważa się jednak, by miało to znaczenie kliniczne. Nie wykazano żadnych istotnych właściwości genotoksycznych tamsulosyny.

Wykazano większe zmiany proliferacyjne w gruczołach mlecznych samic myszy i szczurów, związane z ekspozycją na tamsulosynę. Wydaje się, że te zmiany mogą być związane z hiperprolaktynemią i występowały tylko jako wynik stosowania dużych dawek. Uznaje się je za nieistotne klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (PH 101)
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)
Hydroksypropyloceluloza (Avicel GXF)
Hydroksypropyloceluloza (Avicel MXF)
Laktoza jednowodna
Polietylenu tlenek
Butylohydroksytoluen
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żółcień chinolinowa (E 104)
Karmina (E 120)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 80, 90, 100 i 200 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10

6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 19531

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.12.2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

7.09.2015 r.