

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Miktan 0,4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 0,4 mg tamsulozinijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 17,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Rjava, okrogla, bikonveksna tableta, z vtisnjanim „0.4” na eni strani in „SZ” na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomov spodnjega urinarnega trakta, ki so povezani z benigno hiperplazijo prostate (BHP).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena tableta dnevno, neodvisno od obrokov hrane.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tableto je treba pogoltniti celo in se je ne sme drobiti ali žvečiti, ker to vpliva na podaljšano sproščanje učinkovine.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic: prilagajanje odmerka ni potrebno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

Okvara jeter: prilagajanje odmerka ni potrebno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter.

(glejte tudi poglavje 4.3).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost tamsulozina pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili potrjeni. Trenutno dostopni podatki so navedeni v poglavju 5.1.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za tamsulozin, vključno z angioedemom povzročenim z zdravilom, ali za katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ortostatska hipotenzija v anamnezi.

Huda jetrna insuficienca.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Tako kot pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$ , se pri zdravljenju s tamsulozinom lahko pojavi pri posameznih bolnikih znižanje krvnega tlaka, ki v redkih primerih vodi v sinkopo. Ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (omotica, slabotnost) se mora bolnik usesti ali uleči, dokler težave ne minejo.

Pred zdravljenjem s tamsulozinom je treba bolnika pregledati, da se izključi prisotnost drugih bolezni, ki lahko povzročijo enake simptome kot benigna hipertrofija prostate. Pred in v rednih presledkih med zdravljenjem je treba opraviti digitalni rektalni pregled prostate in po potrebi tudi določiti za prostato specifični antigen (PSA).

K zdravljenju bolnikov s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek manj kot 10 ml/min) je treba pristopati previdno, saj te skupine bolnikov niso proučevali.

Pri nekaterih bolnikih, ki so se v času operacije sive mreže in glavkoma ali pred njo zdravili s tamsulozinom, so med operacijo opazili pojav oblike sindroma majhne zenice, t.i. ohlapna šarenica (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrom), kar lahko poveča tveganje za očesne komplikacije med operacijo. Uvajanje zdravljenja s tamsulozinom pri bolnikih, ki imajo načrtovano operacijo sive mreže ali glavkoma, se ne priporoča.

Prenehanje jemanja tamsulozina 1–2 tedna pred operacijo sive mreže ali glavkoma je domnevno koristno, vendar koristnost prekinitve zdravljenja ni bila dokazana. O pojavu IFIS so poročali tudi pri bolnikih, ki so zdravljenje s tamsulozinom prekinili dalj časa pred operacijo.

Pri predoperativnem pregledu sive mreže ali glavkoma mora zdravnik (kirurg in oftalmolog) preveriti, če se je bolnik v preteklosti zdravil ali se še vedno zdravi s tamsulozinom, da pripravi potrebne ukrepe za obvladovanje IFIS, če bi se med operacijo pojavil.

Tamsulozina se ne sme dajati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih, ki imajo fenotipsko slabšo presnovo s CYP2D6.

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

#### Zdravilo Miktan vsebuje laktozo in natrij

Tamsulozin filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto s podaljšanim sproščanjem, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so bile izvedene samo pri odraslih.

Pri sočasnem jemanju tamsulozina z atenololom, enalaprilom ali teofilinom niso opazili medsebojnega delovanja. Sočasno jemanje cimetidina povzroči dvig plazemskih koncentracij tamsulozina, jemanje furosemda pa znižanje, vendar koncentracije ostanejo v normalnem razponu, tako da odmerjanja ni potrebno spreminjati.

*In vitro* niti diazepam niti propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin in varfarin ne spremenijo proste frakcije tamsulozina v človeški plazmi. Tudi tamsulozin ne spremeni prostih frakcij diazepama, propranolola, triklormetiazida in klormadinona.

Diklofenak in varfarin lahko povečata hitrost izločanja tamsulozina.

Sočasna uporaba tamsulozina z močnimi zaviralci CYP3A4 lahko povzroči povečano izpostavljenost tamsulozinu. Sočasna uporaba ketokonazola (znan močan zaviralec CYP3A4) je povzročila povečanje AUC tamsulozina za 2,8-krat in  $C_{max}$  za 2,2-krat. Tamsulozina ne smemo uporabljati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih, ki imajo fenotipsko šibkejšo presnavljanje s CYP2D6.

Tamsulozin je treba uporabljati previdno v kombinaciji z močnimi in zmerni zaviralci CYP3A4.

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

Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki lahko znižajo krvni tlak, vključno z anestetiki in drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$ , obstaja teoretično tveganje za povečan hipotenzivni učinek.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Tamsulozin ni namenjen zdravljenju žensk.

Motnje ejakulacije so opazili pri kratkoročnih in dolgoročnih kliničnih študijah s tamsulozinom. O motnjah ejakulacije, retrogradni ejakulaciji in nezmožnosti ejakulacije, so poročali v fazi po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Vendar je treba bolnika opozoriti na dejstvo, da se lahko pojavi zaspanost, moten vid, omotica in sinkopa.

#### 4.8 Neželeni učinki

Tamsulozin tablete s podaljšanim sproščanjem so proučevali v dveh dvojno slepih s placebom kontroliranih preskušanjih. Neželeni dogodki so bili večinoma blagi, njihova pogostnost pa je bila v splošnem majhna. Najpogosteje poročani neželeni učinek so bile motnje ejakulacije, ki so se pojavile pri približno 2 % bolnikov.

Pri tamsulozin tabletah s podaljšanim sproščanjem ali drugih farmacevtskih oblikah tamsulozina so poročali o sumu na neželene učinke:

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ), vključno s posamičnimi poročili, neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

##### Bolezni živčevja

*Pogosti:* omotica (1,3 %)

*Občasni:* glavobol

*Redki:* sinkopa

##### Očesne bolezni

*Neznana pogostnost:* zamegljen vid\*, poslabšanje vida\*

##### Srčne bolezni

*Občasni:* palpitacije

##### Žilne bolezni

*Občasni:* ortostatska hipotenzija

##### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Občasni:* rinitis

*Neznana pogostnost:* epistaksa\*

##### Bolezni prebavil

*Občasni:* navzea, bruhanje, zaprtost, driska

*Neznana pogostnost:* suha usta\*

### Bolezni kože in podkožja

*Občasni:* izpuščaj, pruritus, urtikarija

*Redki:* angioedem

*Zelo redki:* Stevens-Johnson sindrom

*Neznana pogostnost:* multififormni eritem\*, eksfoliativni dermatitis\*

### Motnje reprodukcije in dojk

*Pogosti:* motnje ejakulacije, vključno z retrogradno ejakulacijo in nezmožnostjo ejakulacije

*Zelo redki:* priapizem

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Občasni:* astenija

\*opaženo v obdobju po prihodu zdravila na trg

Tako kot pri drugih adrenergičnih zaviralcih receptorjev  $\alpha$  se lahko pojavijo zaspanost, moten vid, suha usta ali edem.

Pri spremljanju zdravila po začetku trženja povezujejo pojav oblike sindroma majhne zenice, t.i. ohlapna šarenica (IFIS) tekom operacije sive mreže in glavkoma z zdravljenjem s tamsulozinom (glejte tudi poglavje 4.4).

Izkušnje v obdobju trženja: poleg zgoraj navedenih neželenih dogodkov so v povezavi z uporabo tamsulozina poročali o atrijski fibrilaciji, aritmijah, tahikardiji in dispneji. Ker gre za spontana poročila iz svetovne baze podatkov o izkušnjah v obdobju trženja, ne moremo z zanesljivostjo določiti pogostnosti teh učinkov in vloge tamsulozina pri njihovem razvoju.

### **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 nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### *Simptomi*

Preveliko odmerjanje tamsulozina lahko povzroči hude hipotenzivne učinke. Resne hipotenzivne učinke so opazili pri različnih jakostih prevelikega odmerjanja.

### *Zdravljenje*

V primeru pojava akutne hipotenzije po prevelikem odmerku, je treba nuditi kardiovaskularno podporo. Krvni tlak in srčni utrip se lahko povrneta na normalno vrednost, če bolnika damo v ležeči položaj. Če to ne pomaga, so potrebna sredstva za povečanje volumna krvi in po potrebi vazopresorna zdravila. Spremljati je treba delovanje ledvic in uvesti splošne podporne ukrepe. Dializa verjetno ne bo pomagala, ker se tamsulozin v zelo veliki meri veže na plazemske proteine.

Z ukrepi, kot je bruhanje, lahko oviramo absorpcijo. Pri zaužitju večjih količin se lahko spere želodec in daje aktivno oglje in osmotsko odvajalo, kot je npr. natrijev sulfat.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa  
Oznaka ATC: G04C A02. Zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate

#### Mehanizem delovanja

Tamsulozin se selektivno in kompetitivno veže na postsinaptične receptorje  $\alpha_1$ , predvsem na podtip receptorja  $\alpha_{1A}$ , kar sprosti gladko mišičje v prostati in tako zmanjša napetost.

#### Farmakodinamični učinki

Tamsulozin poveča največji pretok urina z zmanjšanjem napetosti gladkih mišic prostate in uretre ter tako zmanjša obstrukcijo.

Prav tako izboljša kompleksne simptome razdraženosti in obstrukcije, pri katerih igra pomembno vlogo nestabilnost in napetost gladkih mišic spodnjega urinarnega trakta.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$  lahko znižajo krvni tlak z zmanjšanjem perifernega upora. V študijah s tamsulozinom niso opazili nobenega klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka.

#### Pediatrična populacija

Pri otrocih z nevropatijo mehurja so opravili dvojno slepo, randomizirano, s placebom nadzorovano, od odmerka odvisno študijo. Skupno 161 otrok (starih od 2 do 16 let), je bilo naključno razdeljenih v skupine in zdravljenih z 1 od 3 odmerkov tamsulozina (nizek [0,001-0,002 mg/kg], srednji [0,002-0,004 mg/kg], in visok [0,004-0,008 mg/kg]), ali s placebom. Primarna končna točka študije je bila ugotoviti število bolnikov, ki so zmanjšali svojo točko uhajanja tlaka detruzorja (LPP) do <40 cm H<sub>2</sub>O, vrednoteno dvakrat dnevno. Sekundarne končne točke so bile: dejanska in odstotne spremembe točke tlaka detruzorja od izhodišča, izboljšanje ali stabilizacija hidronefroze in hidrouretre in spremembe v količini urina, dobljenega s kateterizacijo ter število mokrenj v času kateterizacije kot zabeleženo v dnevnikih kateterizacije. Med placebom in vsako od 3 odmernih skupin tamsulozina niso ugotovili statistično značilne razlike niti za primarno niti za katero koli sekundarno končno točko. Odziva na odmerek niso opazili pri nobenem odmerku.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Tamsulozin, ki se daje v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem se absorbira iz črevesja in je njegova biološka uporabnost približno 55-59 % . Tamsulozin se enakomerno sprošča v celotnem razponu pH, ki ga lahko pričakujemo v prebavnem traktu, z majhnimi nihanjem tekom 24 ur. Uživanje hrane ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije tamsulozina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem.

Tamsulozin kaže linerano kinetiko.

Po jemanju enkratnega odmerka tamsulozina na tešče, je mediana časa doseganja maksimalne plazemske koncentracije 6 ur. V stanju dinamičnega ravnovesja, ki je doseženo 4. dan po jemanju večkratnih odmerkov, so maksimalne plazemske koncentracije tamsulozina dosežene v 4 do 6 urah po jemanju na tešče ali po jedi. Maksimalna plazemska koncentracija se povečuje od približno 6 ng/ml po prvem odmerku do 11 ng/ml v stanju dinamičnega ravnovesja.

Zaradi lastnosti tablet s podaljšanim sproščanjem so plazemske koncentracije tamsulozina vseskozi na ravni 40 % maksimalne plazemske koncentracije po jemanju na tešče ali po jedi.

Med posameznimi bolniki je znatna variabilnost v plazemskih koncentracijah, tako po enkratnem odmerku kot po večkratnih odmerkih.

### Porazdelitev

Pri moških bolnikih je približno 99 % tamsulozina vezanega na plazemske proteine in volumen porazdelitve je majhnen (približno 0,2 l/kg).

### Biotransformacija

Tamsulozin ima majhen učinek prvega prehoda skozi jetra in se presnavlja počasi. Večina tamsulozina se nahaja v plazmi v nespremenjeni obliki. Presnavlja se v jetrih.

Pri podganah so komajda opazili kakršnokoli indukcijo jetrnih mikrosomalnih encimov zaradi tamsulozina.

Nobeden od presnovkov ni učinkovitejši od matične učinkovine.

### Izločanje

Tamsulozin in njegovi presnovki se večinoma izločajo z urinom. Ocenjujejo, da se z urinom v nespremenjeni obliki izloči približno 4–6 % odmerka zdravila danega v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem.

Po enkratnem odmerku tamsulozina in v stanju dinamičnega ravnovesja so izmerili razpolovni čas izločanja 19 ur, oziroma 15 ur.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študije toksičnosti po enkratnem in po večkratnih odmerkih so bile izvedene na miših, podganah in psih. Dodatno so bile pri podganah izvedene študije reproduktivne toksičnosti, pri miših in podganah pa študije kancerogenosti, ter študije genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo*.

Splošen profil toksičnosti, ki so ga ugotovili pri velikih odmerkih tamsulozina, je v skladu z znanim farmakološkim učinkom antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa. Pri zelo velikih odmerkih so ugotovili spremenjen EKG pri psih. Ta sprememba klinično ni pomembna. Tamsulozin ni pokazal relevantnih genotoksičnih lastnosti.

Poročali so o povečani incidenci proliferativnih sprememb v mlečnih žlezah pri podganjih in mišjih samicah. Te spremembe, ki so kot kaže povezane s hiperprolaktinemijo in se pojavijo samo pri velikih odmerkih, niso klinično pomembne.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete*

mikrokristalna celuloza  
hidroksipropilceluloza  
laktoza monohidrat  
polietilen oksid  
butilhidroksitoluen  
magnezijev stearat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid

#### *Filmska obloga*

hipromeloza  
hidroksipropilceluloza  
makrogol 400  
titanov dioksid (E 171)  
smukec  
kinolinsko rumeno (vsebuje natrij) (E 104)  
karmin (E 120)  
črni železov oksid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Alu/Alu pretisni omoti

Velikosti pakiranja:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 80, 90, 100 in 200 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek d.d. farmacevtska družba, Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/11/01026/001-012

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 05. 08. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 14.03.2018

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. 10. 2020