

1. LEGEMIDLETS NAVN

Miktosan 0,4 mg hard kapsel med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel med modifisert frisetting inneholder 0,4 mg tamsulosinhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel med modifisert frisetting.

Lysegrønn/gul hard kapsel med modifisert frisetting fylt med hvite til svakt gule pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomer fra nedre urinveier (LUTS) forbundet med benign prostatahyperplasi (BPH).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

En kapsel daglig etter frokost eller dagens første måltid.

Administrasjonsmåte

Kapselen svelges hel sammen med et glass vann mens pasienten står eller sitter (ikke ligger). Kapselen skal ikke ødelegges eller åpnes, ettersom dette kan påvirke den langtidsvirkende frisettingen av virkestoffet.

Det er ikke nødvendig med dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med mild til moderat leversvikt (se også pkt 4.3 Kontraindikasjoner)

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av tamsulosin hos barn under 18 år, har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor tamsulosin, inklusive medikamentindusert angioødem, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ortostatisk hypotensjon observert tidligere (ortostatisk hypotensjon i anamnesen).

Alvorlig leversvikt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som med andre α_1 -blokkere kan bruk av tamsulosin senke blodtrykket, og dette kan i sjeldne tilfeller forårsake besvimelse. Hvis initielle symptomer på ortostatisk hypotensjon opptrer (svimmelhet, svakhet), bør pasienten sitte eller ligge til symptomene forsvinner.

Pasienten bør undersøkes før behandlingsstart med tamsulosin for å utelukke andre tilstander som kan gi tilsvarende symptomer som benign prostatahyperplasi (BPH). Rektal eksplorasjon av prostata, og hvis nødvendig bestemmelse av prostataspesifikt antigen (PSA), bør utføres før behandlingsstart og senere med regelmessige mellomrom.

Behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min) krever forsiktighet, da disse pasientene ikke er undersøkt.

Angioødem er rapportert i sjeldne tilfeller etter bruk av tamsulosin. Behandlingen bør seponeres umiddelbart, pasienten overvåkes til ødemet forsvinner og tamsulosin bør ikke gis igjen.

Perioperativt atonisk iris-syndrom ("Intraoperative Floppy Iris Syndrome", IFIS, en variant av "small pupil syndrome") er observert ved operasjon for katarakt og glaukom hos noen pasienter som behandles eller tidligere er behandlet med tamsulosin. IFIS kan øke risikoen for øyekomplikasjoner under og etter operasjonen.

Seponering av tamsulosin 1–2 uker før operasjon for katarakt eller glaukom har anekdotisk vist seg å være nyttig, men fordelene av å seponere behandlingen og hvor lang tid i forveien seponering er påkrevet er ikke klarlagt. Det er også rapportert IFIS hos pasienter som har seponert tamsulosin for en lengre tid før operasjonen.

Oppstart av behandling med tamsulosin hos pasienter som har planlagt å gjennomføre katarakt- eller glaukomoperasjon anbefales ikke. Under preoperativ vurdering bør kirurgen og det oftalmologiske teamet overveie hvorvidt pasienter med planlagt katarakt- eller glaukomoperasjon er i behandling med eller er blitt behandlet med tamsulosin, slik at man kan ta de nødvendige forholdsregler for å håndtere IFIS under operasjonen.

Tamsulosin skal ikke gis i kombinasjon med sterke CYP3A4-hemmere hos pasienter med fenotypen langsomme CYP2D6-omsettere.

Tamsulosin skal brukes med forsiktighet i kombinasjon med sterke og moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5).

Miktosan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver harde kapsel med modifisert frisetting, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Det er ikke sett interaksjoner når tamsulosin er gitt samtidig med atenolol, enalapril eller teofyllin.

Plasmakonsentrasjon av tamsulosin øker når det gis samtidig med cimetidin og reduseres når det gis samtidig med furosemid, men ettersom tamsulosins konsentrasjon forblir innenfor normalområdet er det ikke nødvendig å endre doseringen.

In vitro vil verken diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin eller warfarin endre den frie fraksjonen av tamsulosin i humant plasma.

Tamsulosin endrer heller ikke den frie fraksjonen av diazepam, propranolol, triklormetiazid og klormadinon.

Diklofenak og warfarin kan øke eliminasjonshastigheten av tamsulosin.

Samtidig administrering av tamsulosin og sterke hemmere av CYP3A4 kan føre til økt eksponering av tamsulosin. Samtidig administrering med ketokonazol (en kjent sterk CYP3A4-hemmer) førte til en økning i AUC og $C_{\max}$ av tamsulosin med faktor på henholdsvis 2,8 og 2,2.

Tamsulosin skal ikke gis i kombinasjon med sterke CYP3A4-hemmere hos pasienter med fenotypen langsomme CYP2D6-omsettere.

Tamsulosin skal brukes med forsiktighet i kombinasjon med sterke og moderate CYP3A4-hemmere.

Samtidig administrering av tamsulosin og paroksetin, en sterk CYP2D6-hemmer, resulterte i en økning av C_{max} og AUC for tamsulosin med en faktor på henholdsvis 1,3 og 1,6, men disse økningene ansees ikke som klinisk relevante.

Samtidig administrasjon av en annen α_1 -adrenoreseptorantagonist kan senke blodtrykket.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Tamsulosin er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Det er observert ejakulasjonsforstyrrelser i kliniske korttids- og langtidsstudier med tamsulosin. Hendelser med ejakulasjonsforstyrrelser, retrograd ejakulasjon og ejakulasjonssvikt er rapportert i tiden etter godkjent markedsføringstillatelse.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid bør pasientene være oppmerksomme på at svimmelhet kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

	Vanlige ($>1/100$, $<1/10$)	Mindre vanlige ($>1/1000$, $<1/100$)	Sjeldne ($>1/10\ 000$, $<1/1000$)	Svært sjeldne ($<1/10\ 000$)	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet (1,3 %)	Hodepine	Synkope		
Øyesykdommer					Tåkesyn*, nedsatt syn*
Hjertesykdommer		Palpitasjoner			
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Rhinitt			epistakse*
Gastrointestinale sykdommer		Obstipasjon, diaré, kvalme, oppkast			munntørrehet*
Hud- og underhuds- sykdommer		Utslett, pruritus, urtikaria	Angioødem	Stevens- Johnsons syndrom	Erythema multiforme*, eksfoliativ dermatitt*

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ejakulasjonsforstyrrelser, inkludert retrograd ejakulasjon og ejakulasjonssvikt			Priapisme	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni			

*observeret etter markedsføring

Ved katarakt- og glaukomkirurgi er en "small pupil" tilstand kjent som "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS), forbundet med tamsulosinbehandling i tiden etter markedsføring (se også pkt. 4.4). Erfaringer etter markedsføring: I tillegg til bivirkningene som er oppgitt ovenfor er atrieflimmer, arytmi, takykardi og dyspné rapportert i forbindelse med bruk av tamsulosin. Siden disse tilstandene er oppgitt i spontanrapporter fra hele verden etter markedsføring, kan ikke hyppigheten av tilstandene og årsakssammenhengen med tamsulosin fastsettes med sikkerhet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med tamsulosin kan potensielt gi alvorlige hypotensive effekter. Alvorlige hypotensive effekter er observert ved forskjellige nivåer av overdosering.

Behandling

Ved akutt hypotensjon etter overdosering bør det gis kardiovaskulær støttebehandling. Blodtrykket kan gjenopprettes og hjertefrekvensen normaliseres ved at pasienten legger seg ned. Hvis dette ikke hjelper, kan det gis volumekspanderende midler og hvis nødvendig, vasopressorer. Nyrefunksjonen bør overvåkes og generelle støttetiltak iverksettes. Det er lite sannsynlig at dialyse har noen verdi da tamsulosin har svært høy plasmaproteinbindingsgrad.

Tiltak, som for eksempel emese, kan gjennomføres for å hindre absorpsjon. Hvis det er inntatt store mengder legemiddel, kan det foretas ventrikkelskylling og gis medisinsk kull og et osmotisk laksativ, som natriumsulfat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

α_{1A} -adrenoreseptorantagonist, ATC-kode: G04CA02.

Dette legemidlet skal kun brukes til behandling av prostatalidelser.

Virkningsmekanisme

Tamsulosin bindes selektivt og kompetitivt til postsynaptiske α_{1A} -adrenoreseptorer, som medierer kontraksjon av glatt muskulatur, og relakserer derved glatt muskulatur i prostata og uretra.

Farmakodynamiske effekter

Tamsulosin øker den maksimale hastigheten av uringjennomstrømmingen ved å relaksere glatt muskulatur i prostata og uretra, og letter derved obstruksjon.

Legemidlet bedrer også symptomer på irritasjon og obstruksjon der kontraksjon av glatt muskulatur i nedre urinveier spiller en viktig rolle.

Alfablokkere kan redusere blodtrykket ved å senke perifer motstand. Det ble ikke observert blodtryksreduksjon av klinisk signifikans i studier med tamsulosin hos normotensive pasienter.

Legemidlets effekt på symptomene som skyldes at blæren ikke fylles eller tømmes ordentlig, opprettholdes også ved langtidsbehandling, og dette kan føre til en betydelig utsettelse av behovet for kirurgisk behandling.

Pediatrisk populasjon

En dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie med ulike dosenivåer ble utført hos barn med nevropatisk blære. Totalt 161 barn (i alderen 2 til 16 år) ble randomisert til enten behandling med ett av tre dosenivåer med tamsulosin (lavt 0,001-0,002 mg/kg, middels 0,002-0,004 mg/kg og høyt 0,004-0,008 mg/kg) eller med placebo. Det primære endepunktet var antall pasienter som reduserte detrusortrykket ved lekkasje (LPP) til <40 cm H₂O basert på to evalueringer på samme dag. Sekundære endepunkter var reell og prosentvis endring fra baseline i detrusortrykk ved lekkasje, forbedring eller stabilisering av hydronefroser og hydroureter, og endring i urinvolym oppnådd ved kateterisering og antall urinlekkasjer ved kateteriseringstidspunktet i følge registreringer i kateteriseringsjournalen. Ingen statistisk signifikante forskjeller ble funnet mellom placebogruppen og de tre gruppene som fikk tamsulosin, hverken for primærendepunktet eller noen av de sekundære endepunktene. Ingen doserespons ble observert ved noen av dosenivåene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tamsulosin absorberes raskt fra tarmen og biotilgjengeligheten er nesten fullstendig. Absorpsjonen blir langsommere dersom et måltid inntas før legemidlet tas. Jevn absorpsjon kan sikres ved alltid å ta tamsulosin etter frokost.

Tamsulosin viser lineær kinetikk.

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. seks timer etter en enkeltdose tamsulosin tatt etter et fullt måltid. Steady state nås innen dag fem ved gjentatte doseringer, når C_{max} er ca. to tredjedeler høyere enn det som oppnås etter en enkeltdose. Selv om dette kun er vist hos eldre, forventes samme resultat hos yngre pasienter. Det er betydelige individuelle variasjoner i plasmanivået av tamsulosin, både etter enkeltdosering og gjentatte doseringer.

Distribusjon

Hos mennesker bindes tamsulosin omtrent 99 % til plasmaproteiner og distribusjonsvolumet er lite (ca. 0,2 l/kg).

Biotransformasjon

Tamsulosin har lav førstepassasjemetabolisme. Tamsulosin finnes hovedsakelig uendret i plasma. Substansen metaboliseres i leveren.

I studier på rotter er det vist at tamsulosin kun forårsaket en svak induksjon av mikrosomale leverenzymer.

In vitro-resultater tyder på at CYP3A4 og CYP2D6 er involvert i metabolismen av tamsulosinhydroklorid, med et mulig mindre bidrag fra andre CYP isoenzymer. Hemming av CYP3A4 og CYP2D6 kan føre til økt eksponering av tamsulosinhydroklorid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ingen av metabolittene er mer aktive enn det opprinnelige stoffet.

Eliminasjon

Tamsulosin og dets metabolitter skilles hovedsakelig ut i urin, og ca. 9 % av dosen utskilles i uendret form.

Eliminasjonshalveringstiden for tamsulosin hos pasienter er ca. 10 timer (når legemidlet er tatt etter måltid) og 13 timer ved steady state.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet etter en enkeltdose og gjentatt dosering er undersøkt hos mus, rotter og hunder.

Reproduksjonstoksisitet er også undersøkt hos rotter, karsinogenitet hos mus og rotter og gentoksisitet *in vivo* og *in vitro*.

Den vanlige toksisitetsprofilen som ble funnet ved høye doser tamsulosin, tilsvarer den farmakologiske effekten forbundet med alfa-adrenerge antagonist.

EKG-forandringer ble observert ved svært høye doser hos hunder. Dette forventes imidlertid ikke å være av klinisk betydning. Tamsulosin har ikke vist noen signifikante gentoksiske egenskaper.

Større proliferative forandringer i brystkjertlene hos hunnrotter og hunnmus er observert etter tamsulosineksponering. Disse funnene, som sannsynligvis er indirekte knyttet til hyperprolaktinemi og kun forekommer etter høye doser, betraktes som klinisk ubetydelige.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)

Polyakrylatdispersjon 30 %

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %

Polysorbat 80 (E 433)

Natriumlaurylsulfat

Talkum (E 553b)

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Kapselskall

Gelatin (E 441)

Patentblå V (E 131)

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

Rødt jernoksid (E 172)

Svart jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De harde kapslene med modifisert frisetting er pakket i PVC/ALU/TE/PVDC-blister i en eske.

Pakningsstørrelser:

10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 harde kapsler med modifisert frisetting.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.03.2008

Dato for siste fornyelse: 30.03.2012

10. OPPDATERINGSDATO

10.06.2020