

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamsulosin Viatris 0,4 mg harde kapsler med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 0,4 mg tamsulosinhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard

Oransje bunn/olivengrønn topp. Kapslene inneholder hvite til offwhite kuler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av nedre urinveissymptomer (LUTS) i forbindelse med benign prostatahyperplasi (BPH).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Én kapsel daglig som skal tas etter frokost eller etter dagens første måltid.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se også pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt for tamsulosin hos barn <18 år er ikke fastslått. Tilgjengelige data per i dag er gitt i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

Kapselen skal svelges hel, og skal ikke knuses eller tygges da dette kan påvirke frisettingen av det langtidsvirkende virkestoffet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, inkludert legemiddelindusert angioødem, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere ortostatisk hypotensjon.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som med andre adrenerge alfa₁-reseptorantagonister kan det i enkelte tilfeller oppstå en reduksjon i blodtrykket under behandling med tamsulosin, som i sjeldne tilfeller kan føre til synkope. Ved første tegn på ortostatisk hypotensjon (svimmelhet, svakhet) bør pasienten sitte eller ligge til symptomene har forsvunnet.

Før oppstart av behandling med tamsulosin bør pasienten undersøkes for å utelukke andre tilstander som kan gi samme symptomer som benign prostatahyperplasi. Digital, rektal undersøkelse og hvis nødvendig, bestemmelse av prostataspesifikt antigen (PSA) bør utføres før behandling og deretter med regelmessige intervaller.

Behandling bør gjøres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <10 ml/minutt), da disse pasientene ikke er undersøkt.

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

”Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS, en variant av ”small pupil syndrome”) er observert under katarakt- eller glaukomkirurgi hos enkelte pasienter som får eller har fått behandling med tamsulosin. IFIS kan øke risikoen for øyekomplikasjoner under og etter operasjonen.

Seponering av tamsulosin 1-2 uker før katarakt- eller glaukomkirurgi er sannsynligvis fordelaktig, men fordelene av seponeringen er ikke klarlagt. IFIS har også blitt rapportert hos pasienter som hadde seponert tamsulosin i en lengre periode i forkant av katarakt- eller glaukomkirurgi.

Oppstart av behandling med tamsulosin anbefales ikke hos pasienter som skal gjennomgå katarakt- eller glaukomkirurgi. Ved undersøkelse før operasjon bør kirurgen og øyeleger undersøke om pasienter som skal ha katarakt- eller glaukomkirurgi blir behandlet med eller har blitt behandlet med tamsulosin, slik at nødvendige tiltak kan iverksettes for å håndtere IFIS under operasjonen.

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

Tamsulosin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med sterke og moderate CYP3A4-hemmere, slik som erytromycin (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

Ingen interaksjoner er sett når tamsulosin er gitt samtidig med enten atenolol, enalapril eller teofyllin.

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

Verken diazepam eller propoanolol, triklormetazid, klormadinon, amitriptylin, diklofenac, glibenklamid, simvastatin eller warfarin endrer den frie fraksjonen av tamsulosin i humant plasma *in vitro*. Tamsulosin endrer heller ikke de frie fraksjonene av diazepam, propanolol, triklormetazid eller klormadinon.

Diklofenak og warfarin kan øke eliminasjonshastigheten til tamsulosin.

Det er ikke funnet interaksjon mellom tamsulosin og amitriptylin, salbutamol, glibenklamid eller finasterid i *in vitro*-studier med levermikrosomale fraksjoner (et mål på det metaboliserende enzymsystemet cytokrom P-450).

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

Tamsulosinhydroklorid bør ikke brukes i kombinasjon med sterke CYP3A4-hemmere hos pasienter med fenotypen langsomme CYP2D6-omsettere.

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

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

Samtidig administrering av andre adrenerge α_1 -reseptorantagonister kan føre til hypotensive effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet og amming

Tamsulosinhydroklorid er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Fertilitet

Det er observert ejakulasjonsforstyrrelser i kliniske korttids- og langtidsstudier med tamsulosin. Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av ejakulasjonsproblemer, retrograd ejakulasjon og ejakulasjonssvikt.

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. Pasientene bør imidlertid være oppmerksomme på at svimmelhet kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

	Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet (1,3 %)	Hodepine	Synkope		
Øyesykdommer					Tåkesyn* Nedsatt syn*
Hjertesykdommer		Palpasjoner			
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Rhinitt			Epistakse*
Gastrointestinale sykdommer		Obstipasjon Diaré			Munntørrehet *

		Kvalme Oppkast			
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Pruritus Urtikaria	Angioødem	Stevens-Johnsons syndrom	Erythema multiforme* Eksfoliativ dermatitt*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ejakulasjonsforstyrrelser inkludert retrograd ejakulasjon Ejakulasjonssvikt			Priapisme	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni			

* Sett i perioden etter markedsføring

Etter markedsføring er det under katarakt- og glaukomkirurgi sett en variant av ”small pupil syndrome” kjent som ”Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS), som er forbundet med tamsulosinbehandling (se også pkt. 4.4).

Erfaringer etter markedsføring: I tillegg til bivirkningene listet ovenfor er atrieflimmer, arytmier, takykardi og dyspné rapportert i forbindelse med bruk av tamsulosin. Da disse spontant rapporterte bivirkningene er fra global erfaring etter markedsføring, kan ikke hyppighet og årsakssammenheng 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 av tamsulosin kan gi alvorlige hypotensive effekter. Alvorlige hypotensive effekter har blitt observert ved ulike nivåer av overdosering. Den største tamsulosindosen som ved et uhell ble administrert til en pasient er 12 mg. Pasienten fikk hodepine, men behandling på sykehus var ikke nødvendig.

Håndtering

Ved akutt hypotensjon etter overdosering bør det gis kardiovaskulær støtte. Blodtrykket kan gjenopprettes og hjerterefrekvensen kan normaliseres ved at pasienten legges ned. Dersom dette ikke hjelper kan det benyttes volumekspanderende midler og om nødvendig, vasopressorer. Nyrefunksjonen bør overvåkes og generelle støttetiltak bør gjennomføres. Dialyse har sannsynligvis ingen effekt, da tamsulosin i høy grad er bundet til plasmaproteiner.

Tiltak, som f.eks. fremkalling av brekninger, kan igangsettes for å hindre absorpsjon.

Dersom det er inntatt store mengder legemiddel kan ventrikkeltømming utføres og det kan gis aktivt kull og osmotisk laksativ, som for eksempel natriumsulfat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot benign prostatahyperplasi, alfablokkere, ATC-kode: G04C A02

Virkningsmekanisme

Tamsulosin bindes selektivt og kompetitivt til postsynaptiske adrenerge α_{1A} -adrenoreseptorer, spesielt til subtype α_{1A} og α_{1D} , som medierer kontraksjon av glatt muskulatur, og relakserer derved den glatte muskulaturen i prostata og uretra.

Farmakodynamiske effekter

Tamsulosin øker hastigheten av maksimal uringjennomstrømming 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 senke blodtrykket ved å redusere perifer motstand. Det er ikke observert blodtrykksfall 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 doser ble utført hos barn med nevropatisk blære. Totalt 161 barn (i alderen 2-16 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 placebo. Det primære endepunktet var antall pasienter som fikk redusert detrusortrykk ved lekkasje (LPP) til <40 cm H₂O basert på to evalueringer på samme dag. De sekundære endepunktene var: faktisk og prosentvis endring fra baseline i detrusortrykk ved lekkasje, forbedring eller stabilisering av hydronefroser og hydroureter og endring i urinvolum oppnådd ved hjelp av kateterisering og antall ganger våt ved tidspunktet for kateterisering ifølge registreringer i kateteriseringsjournalen. Det ble ikke funnet statistisk signifikante forskjeller i hverken primære eller sekundære endepunkter mellom placebogruppen og noen av de tre dosegruppene med tamsulosin. Doserrespons ble ikke observert ved noen av dosenivåene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tamsulosin absorberes raskt fra tarmen, og biotilgjengeligheten er nesten fullstendig. Dersom legemidlet tas rett etter et måltid blir absorpsjonen langsommere. Jevn absorpsjon kan sikres ved at pasienten alltid tar tamsulosin etter det samme måltidet hver dag.

Tamsulosin viser lineær kinetikk.

Maksimal plasmakonsentrasjon nås ca. seks timer etter en enkeltdose med tamsulosin tatt etter et fullt måltid. Steady state nås innen dag fem etter gjentatte doseringer, og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) hos pasientene er ca. 2/3 høyere enn etter en enkeltdose. Selv om dette kun er vist hos eldre, vil det samme forventes hos yngre pasienter.

Det er betydelige individuelle variasjoner i plasmanivået av tamsulosin, både etter enkelt og gjentatte doseringer.

Distribusjon

I mennesker er >99 % av tamsulosin bundet til plasmaproteiner, og distribusjonsvolumet er lite (ca. 0,2 liter/kg).

Biotransformasjon

Tamsulosin har lav førstepassasjemetabolisme. Det meste av tamsulosin gjenfinnes uforandret i plasma. Tamsulosin metaboliseres i lever.

I rottestudier er det vist at tamsulosin kun forårsaket en svak induksjon av mikrosomale leverenzymmer.

Resultater *in vitro* tyder på at CYP3A4 og også CYP2D6 er involvert i metabolismen, men andre CYP-isoenzymer bidrar muligens noe til metabolismen av tamsulosinhydroklorid. Hemming av CYP3A4- og CYP2D6-enzymmer involvert i legemiddelmetabolismen kan også føre til økt eksponering for tamsulosinhydroklorid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Metabolittene er ikke så effektive og toksiske som legemidlet selv.

Eliminasjon

Tamsulosin og metabolittene utskilles hovedsakelig i urinen, hvorav ca. 9 % av dosen er i uendret form.

Eliminasjonshalveringstiden for tamsulosin hos pasienter er ca. 10 timer (når legemidlet er tatt etter et 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 er undersøkt *in vivo* og *in vitro*.

Den vanlige toksisitetsprofilen som ble funnet ved høye doser tamsulosin er den samme som den farmakologiske effekten forbundet med adrenerge alfa₁-reseptorantagonister.

Endringer i EKG ble funnet ved svært høye doser hos hunder. Dette antas imidlertid ikke å være av klinisk betydning. Tamsulosin har ikke vist noen signifikante gentoksiske egenskaper.

Større proliferative endringer i brystkjertlene hos hunnrotter og hunnmus er oppdaget etter eksponering for tamsulosin. Disse funnene er trolig indirekte knyttet til hyperprolaktinemi og forekommer kun etter høye doser og betraktes som klinisk ubetydelige.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %

Polysorbat 80

Natriumlaurylsulfat

Trietylsitrat

Talkum

Kapselskall:

Gelatin

Indigokarmin (E 132)

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

Rødt jernoksid (E 172)

Svart jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister: Oppbevares i originalpakningen.

Boks til kapsler: Hold beholderen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PE/PVDC/aluminium i pappesker med 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 eller 200, og flerpakninger med 200 (2 pakninger med 100) kapsler med modifisert frisetting.

HDPE-bokser med barnesikret PP-lokk med 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 eller 200 kapsler med modifisert frisetting.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatrix Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3477

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.02.2006

Dato for siste fornyelse: 23.03.2010

10. OPPDATERINGSDATO

28.06.2023