

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamsulosin Actavis 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

Harde gelatinkapsler med oransjefarget hoveddel og olivenfarget hette. Kapselen er fylt med hvite til off-white pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nedre urinsveissymptomer (LUTS) forbundet med benign prostatahyperplasi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat leversvikt (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Det er ingen relevant indikasjon for bruk av tamsulosin hos barn. Sikkerhet og effekt av tamsulosin hos barn i alderen < 18 år har ikke blitt fastslått. Hittil tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Kapselen skal svelges hel med et glass vann, stående eller sittende (ikke liggende). Kapselen må ikke knuses eller tygges da dette kan påvirke den modifiserte frisettingen av virkestoffet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, inkludert legemiddelindusert angioødem, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Ortostatisk hypotensjon i anamnesen.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som ved behandling med andre α_1 -adrenoreseptorantagonister kan det forekomme ortostatisk blodtrykksfall med tamsulosin, hvilket i sjeldne tilfeller kan medføre synkope. Ved de første tegnene

på ortostatisk hypotensjon (svimmelhet, asteni) bør pasienten sitte eller ligge ned til symptomene er forsvunnet.

Før behandlingsstart med tamsulosin skal pasienten undersøkes for å utelukke tilstedeværelse av andre tilstander som kan gi tilsvarende symptomer som benign prostatahyperplasi. En digital rektal eksplorasjon og, hvis nødvendig, bestemmelse av prostataspesifikt antigen (PSA) bør utføres før behandlingsstart og med etterfølgende regelmessige intervaller.

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 skal seponeres umiddelbart, pasienten overvåkes til ødemet forsvinner og tamsulosin bør ikke gis igjen.

”Intraoperative Floppy Iris syndrom” (IFIS, en variant av ”small pupil syndrome”) har blitt observert under katarakt- og glaukomoperasjon hos enkelte pasienter som behandles eller tidligere har blitt behandlet med tamsulosinhydroklorid. IFIS kan føre til økt risiko for øyekomplikasjoner under og etter operasjonen.

Seponering av tamsulosinhydroklorid 1-2 uker før katarakt- eller glaukomoperasjon har anekdotisk blitt vurdert som nyttig, men fordelene ved seponering av behandlingen er ikke fastsatt. IFIS har også blitt rapportert hos pasienter som hadde seponert tamsulosin i en lengre periode i forkant av operasjonen.

Initiering av behandling med tamsulosinhydroklorid hos pasienter med planlagt katarakt- eller glaukomoperasjon anbefales ikke. Ved de innledende undersøkelsene før en katarakt- eller glaukomoperasjon bør kirurgen og det oftalmologiske teamet bringe på det rene om pasientene enten blir eller har blitt behandlet med tamsulosin, slik at man kan ta de nødvendige forholdsregler mot IFIS under operasjonen.

Tamsulosinhydroklorid bør ikke brukes i kombinasjon med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol) hos pasienter med fenotypen langsomme CYP2D6-omsettere.

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

Hjelpestoffer

Natrium

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 har bare blitt utført på voksne.

Det er ikke sett interaksjoner når tamsulosinhydroklorid er gitt samtidig med enten atenolol, enalapril eller teofyllin. Plasmanivået for tamsulosin stiger, når det inntas sammen med cimetidin, og faller, når det inntas sammen med furosemid, men da tamsulosins konsentrasjon forblir innenfor normalområdet er det ikke nødvendig å endre doseringen.

Den frie fraksjonen av tamsulosin i human plasma *in vitro* vil ikke påvirkes av verken diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin eller warfarin. Tamsulosin vil ikke påvirke den frie fraksjonen av diazepam, propranolol, triklormetiazid eller klormadinon.

Diklofenak og warfarin kan derimot øke tamsulosins eliminasjonshastighet.

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

Tamsulosinhydroklorid bør ikke brukes i kombinasjon med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol) hos pasienter med fenotypen langsomme CYP2D6-omsettere.

Tamsulosinhydroklorid skal gis med forsiktighet i kombinasjon med sterke og moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin).

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid med 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 er ikke ansett som klinisk relevante.

Samtidig administrasjon av andre α_1 -adrenoseptorantagonister kan medføre hypotensjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Tamsulosin er ikke indisert for bruk hos kvinner.

Ejakulasjonsforstyrrelser har blitt observert i kort- og langsiktige kliniske studier med tamsulosin. Tilfeller av ejakulasjonsforstyrrelse, retrograd ejakulasjon og ejakulasjonssvikt har blitt rapportert etter godkjenning.

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

4.8 Bivirkninger

Organklasser	Vanlige ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$, <1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$, <1/1\,000)	Svært sjeldne (<1/10\,000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet (1.3%)	Hodepine	Synkope		
Øyesykdommer					Tåkesyn*, Nedsatt syn*
Hjertesykdommer		Hjertebank			
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Rhinitt			Epistaksis*
Gastrointestinale sykdommer		Obstipasjon, diaré, kvalme, oppkast			Munntørreth *
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, pruritus, urticaria	Angioødem	Stevens- Johnsons syndrom	Erythema multiforme*

					Eksfoliativ dermatitt*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ejakulasjonsforstyrrelser			Priapisme	Retrograd ejakulasjon*, ejakulasjons svikt*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni			

*Observert etter markedsføring

Ved katarakt- og glaukomoperasjoner er "small pupil syndrome", kjent som "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS), blitt assosiert med tamsulosinbehandling ifølge overvåkning etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Erfaring etter markedsføring: I tillegg til de bivirkningene som er nevnt ovenfor, har det blitt rapportert om hjerteflimmer, arytmi, takykardi og dyspné i forbindelse med bruk av tamsulosin. Fordi disse spontanrapportene kommer fra erfaring etter markedsføring over hele verden, kan man ikke fastslå med sikkerhet verken hyppighet av disse tilfellene eller tamsulosins rolle som årsak til dem.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering av tamsulosinhydroklorid kan potensielt resultere i alvorlige hypotensive virkninger. Alvorlige hypotensive virkninger har blitt observert ved forskjellige nivåer av overdosering.

Behandling

Ved akutt hypotensjon etter overdose bør det gis kardiiovaskulær støttebehandling. Blodtrykket og pulsen kan normaliseres ved å legge pasienten ned. Hvis ikke dette hjelper kan det gis volumerstatning 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 å fremkalle brekninger, kan brukes for å hindre absorpsjon. Når 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_1 -adrenoreseptorantagonist, ATC-kode: G04C A02
Legemidler til behandling av lidelser i prostata.

Virkningsmekanisme

Tamsulosin bindes selektivt og kompetitivt til de postsynaptiske α_1 -adrenoreseptorene, særlig til subtypene α_{1A} og α_{1D} . Det medfører avslapping av den glatte muskulaturen i prostata og uretra.

Farmakodynamiske effekter

Tamsulosin øker 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.

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

α_1 -adrenoreseptorantagonister kan redusere blodtrykket ved å senke perifer motstand. Det ble ikke observert blodtrykksreduksjon av klinisk signifikans i studier med tamsulosin hos normotensive pasienter.

Pediatrisk populasjon

En dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert dosespenntstudie ble gjennomført på barn med nevropatisk blære. Totalt 161 barn (i alderen 2 til 16 år) ble randomisert og behandlet med 1 av 3 dosenivåer av tamsulosin (lav [0,001 til 0,002 mg/kg], middels [0,002 til 0,004 mg/kg] og høy [0,004 til 0,008 mg/kg]) eller placebo. Det primære endepunktet var antall pasienter som reduserte detrusor-lekkasjetrykket (LPP) til <40 cm H₂O basert på to evalueringer samme dag. Sekundære endepunkter var: reell og prosentmessig endring i forhold til baseline i lekkasjetrykk, bedring eller stabilisering av hydronefrose og hydroureter og endring i urinvolum ved kateterisering, samt antall vætinger på tidspunktet for kateterisering ifølge registrering i kateteriseringsdagbøker. Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell mellom placebogruppen og noen av de tre gruppene som fikk ulike doser av tamsulosin verken for det primære eller noen av de sekundære endepunktene. Ingen doserespons ble observert for noen av dosenivåene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tamsulosinhydroklorid absorberes fra tarmen, og biotilgjengeligheten er nesten fullstendig. Absorpsjonen blir langsommere dersom et måltid inntas før legemidlet tas. Jevn absorpsjon kan sikres ved at pasienten alltid tar tamsulosin etter det samme måltidet. Tamsulosin viser lineær kinetikk.

Etter en enkeltdose tamsulosin 0,4 mg etter et fullt måltid oppnås maksimale plasmanivåer etter ca. 6 timer og i "steady state", som nås på dag fem ved gjentatte doseringer, er C_{max} hos pasienter 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 betydelig individuell variasjon i plasmanivået av tamsulosin, både etter enkelt- og gjentatte doseringer.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Tamsulosin har lav "first pass" metabolismeeffekt og metabliseres langsomt. Tamsulosin finnes hovedsakelig i uendret form i plasma. Substansen metaboliseres i lever.

I rottestudier ble tamsulosin funnet å gi kun en liten induksjon av levermikrosomenzymer.

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

Ingen av metabolittene er mer aktive enn den opprinnelige substansen.

Eliminasjon

Tamsulosin og metabolittene utskilles hovedsakelig i urin, og ca. 9 % av dosen utskilles i uendret form.

Tamsulosins eliminasjonshalveringstid hos pasienter er ca. 10 timer (tatt etter et måltid) og 13 timer ved "steady state".

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet etter en enkeltdose og ved 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 generelle toksisitetsprofilen sett med høye doser tamsulosin tilsvarer den farmakologiske effekten forbundet med α_1 -adrenoreseptorantagonister.

Ved svært høye dosenivåer ble EKG endret hos hunder. Denne responsen anses for å ikke være klinisk relevant. Tamsulosin viste ingen relevante gentoksiske egenskaper.

Større proliferasjonsforandringer i brystkjertlene hos hunnrotter og -mus 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 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer
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

Blisterpakning: Oppbevares i originalpakningen.

Plastboks: Hold beholderen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterpakninger i kartonger og HDPE tablettbokser med barnesikret PP-lokk inneholdende 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 og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

05-3484

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. november 2005

Dato for siste fornyelse: 04. november 2010

10. OPPDATERINGSDATO

22.05.2024