

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamsulosin Zentiva 0,4 mg harde kapsler med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder tamsulosinhydroklorid i en mengde på 0,4 mg, som tilsvarer tamsulosin 0,367 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard.

Harde gelatin kapsler, størrelse nr. 3 med oransje kropp og olivengrønn hette som inneholder hvite til off-white 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 etter dagens første måltid.

Nedsatt lever-/nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer ved nedsatt nyrefunksjon.

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se også pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av tamsulosin hos barn i alderen under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Oral 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 tamsulosinhydroklorid, inkludert legemiddelindusert angioødem, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Tidligere ortostatisk hypertensjon.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som med andre adrenerge α_1 -adrenoreseptorantagonister kan det i enkelte tilfeller oppstå en reduksjon i blodtrykket under behandling med tamsulosinhydroklorid, 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 tamsulosinhydroklorid 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 behandlingsstart og deretter med regelmessige intervaller.

Behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min) bør gjøres med forsiktighet, da det ikke foreligger studier for disse pasientene.

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”) har vært observert under katarakt- og glaukomkirurgi hos noen pasienter som bruker eller som tidligere har brukt tamsulosinhydroklorid. IFIS kan øke risikoen for øyekomplikasjoner under og etter operasjonen. Seponering av tamsulosinhydroklorid 1-2 uker før katarakt- eller glaukomoperasjonen har anekdotisk blitt vurdert som nyttig, men fordelene ved seponering av behandlingen har ikke blitt fastsatt. IFIS har også blitt rapportert hos pasienter som hadde seponert tamsulosin i en lengre periode i forkant av operasjonen. Oppstart av behandling med tamsulosinhydroklorid hos pasienter med planlagt katarakt- eller glaukomkirurgi er ikke anbefalt. Ved undersøkelse før en katarakt- eller glaukomoperasjon, bør kirurgen og det oftalmologiske teamet undersøke 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 hos pasienter med fenotypen langsomme CYP2D6-omsettere.

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

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med miksjonsynkopehistorikk.

Hjelpestoffer

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos 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 imidlertid øke tamsulosins eliminasjonshastighet.

Samtidig bruk av tamsulosinhydroklorid med sterke CYP3A4-hemmere vil kunne føre til en økt eksponering for tamsulosinhydroklorid. Samtidig bruk med ketokonazol (en kjent sterk CYP3A4-hemmer)

resulterte i en 2,8 ganger økning i AUC og en 2,2 ganger økning i C_{max} for tamsulosinhydroklorid. Tamsulosinhydroklorid bør ikke gis samtidig med sterke CYP3A4-hemmere hos pasienter med fenotypen langsomme CYP2D6-omsettere.

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

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

Samtidig bruk av andre adrenerge alfa₁-reseptorantagonister kan medføre hypotensjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Tamsulosin er ikke indisert for bruk hos kvinner.

Ejakulasjonsforstyrrelser har blitt observert i kliniske korttids- og langtidsstudier med tamsulosin.

Tilfeller av ejakulasjonsforstyrrelse, retrograd ejakulasjon og ejakulasjonssvikt har blitt rapportert etter markedsføring.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier på hvorvidt tamsulosin påvirker evnen til å kjøre bil eller til å betjene maskiner. Pasienter bør likevel være klar over at svimmelhet kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene nedenfor er angitt etter organklasse og frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), 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).

MedDRA organklasse system	Frekvens	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet (1,3%)
	Mindre vanlige	Hodepine
	Sjeldne	Synkope
Øyesykdommer	Ikke kjent	Tåkesyn*, nedsatt syn*
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner
Karsykdommer	Mindre vanlige	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Rhinitt
	Ikke kjent	Epistakse*
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Forstoppelse, diaré, kvalme, oppkast
	Ikke kjent	Munntørrhet*
Hud og underhudsykdommer	Mindre vanlige	Utslett, pruritus, urtikaria
	Sjeldne	Angioødem
	Svært sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom
	Ikke kjent	Erythema multiform*, eksfoliativ dermatitt *

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Ejakulasjonsforstyrrelser, retrograd ejakulasjon, ejakulasjonssvikt
	Svært sjeldne	Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Asteni

*Observert etter markedsføring

Ved katarakt- og glaukomkirurgi er «small pupil syndrome», kjent som «Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)», blitt assosiert med tamsulosinbehandling ifølge overvåking etter markedsføring (se også pkt. 4.4).

Erfaring etter markedsføring: I tillegg til bivirkningene listet ovenfor, er atrieflimmer, arymier, takykardi og dyspné rapportert i forbindelse med bruk av tamsulosinhydroklorid. Siden 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering av tamsulosinhydroklorid kan gi alvorlig hypotensive effekter. Alvorlige hypotensive effekter har blitt observert ved ulike nivåer av overdosering.

Håndtering

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

Tiltak slik 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: Urologier; midler mot benign prostatahyperplasi,

ATC-kode: G04C A02.

Legemidlet brukes kun til behandling av prostatalidelse

Virkningsmekanisme

Tamsulosin bindes selektiv og kompetitivt til postsynaptiske adrenerge α_1 -adrenoreseptorer, spesielt til subtype α_{1A} og α_{1D} . Tamsulosin relaxerer den glatte muskulaturen i prostata og uretra, noe som resulterer i redusert tonus og forbedret uringjennomstrømming.

Farmakodynamiske effekter

Tamsulosin øker maksimal uringjennomstrømming. Det letter obstruksjonen ved å relaxere glatt muskulatur i prostata og uretra, og letter derved obstruksjon, noe som bedrer vannlatingsproblemene.

Tamsulosin bedrer også lagringssymptomene der blærens ustabilitet spiller en viktig rolle.

Tamsulosins effekt på symptomer som skyldes at blæren ikke fylles eller tømmes ordentlig, opprettholdes ved langtidsbehandling. Dette kan føre til en betydelig utsettelse av behovet for kirurgisk behandling eller kateterisering.

Adrenerge α_1 -reseptorantagonister kan redusere blodtrykket ved å senke perifer motstand. Det ble ikke observert klinisk signifikant blodtryksreduksjon i studier med tamsulosin hos normotensive pasienter.

Pediatrisk populasjon

En dobbeltblind, randomisert placebokontrollert studie med varierte doser ble utført hos barn med nevropatisk blære. Totalt 161 barn (i alderen 2 til 16 år) ble randomisert og behandlet med ett av tre 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 med placebo. Det primære endepunktet var antall pasienter som fikk redusert detrusortrykk ved lekkasje (LPP) til < 40 cm H₂O basert på to evalueringer samme dag.

De sekundære endepunkter var: reell og prosentmessig endring fra baseline i detrusortrykk ved lekkasje, forbedring eller stabilisering av hydronefroser og hydroureter og endring i urinvolum oppnådd ved hjelp av kateterisering, samt antall ganger våt på tidspunkt for kateterisering ifølge registrering i kateteriseringsdagbøker. Det ble ikke funnet statistisk signifikante forskjeller mellom placebogruppen og 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

Tamsulosin absorberes 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 nås ca. seks timer etter en enkeltdose med tamsulosin tatt etter et fullt måltid. Steady state nås innen dag fem etter gjentatte doseringer, og 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 ca. 99 % av tamsulosin bundet til plasmaproteiner, og distribusjonsvolumet er lite (ca. 0,2 l/kg).

Biotransformasjon

Tamsulosin har lav "first pass" metabolismeeffekt. Tamsulosin finnes hovedsakelig uendret i plasma, og metaboliseres i leveren.

I studier på rotter 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 muligens mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer. Hemming av CYP3A4 og CYP2D6 fører til økt eksponering for tamsulosinhydroklorid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Dosejustering ikke nødvendig ved lett nedsatt leverfunksjon.

Ingen av metabolittene er mer aktive enn uendret tamsulosin.

Eliminasjon

Tamsulosin og metabolittene utskilles hovedsakelig i urin, og ca. 9 % av dosen utskilles i uendret form. Eliminasjonshalveringstiden for tamsulosin etter en enkeltdose ble målt til ca. 10 timer når legemidlet er tatt etter et måltid, og 13 timer ved steady state hos pasienter. I tilfelle av nyrepåvirkning er det ikke dokumentert behov for reduksjon av tamsulosindoser.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet etter en enkeltdose og gjentatt dosering er undersøkt hos mus, rotter og hunder. I tillegg er reproduksjonstoksisitet undersøkt hos rotter, karsinogenitet hos mus og rotter, og gentoksisitet er undersøkt *in vivo* og *in vitro*.

Den generelle toksisitetsprofilen som ble sett ved høye doser tamsulosin tilsvarer den farmakologiske effekten forbundet med alfablokkere.

Endringer i EKG ble funnet etter svært høye doser hos hunder. Dette antas ikke å være av klinisk betydning. Tamsulosin har ikke vist noen 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Metakylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 % (inneholder natriumlaurylsulfat, polysorbat 80)

Dibutylsebakat

Silika, kolloidal vannholdig

Polysorbat 80

Kalsiumstearat

Kapselkropp

Gelatin (E441)

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (E172)

Rødt jernoksid (E172)

Kapselhette

Gelatin

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (E172)

Sort jernoksid (E172)

Indigotin – FD&C Blue 2 (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig PVC/PVDC-Al blisterpakning, foldbar eske.

Pakningsstørrelse: 10, 20, 30, 50, 90, 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15791

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mars 2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

03.09.2024