

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamsulosin Actavis kapsel med modifisert frisetting, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En kapsel inneholder 0,4 mg tamsulosinhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard.

Kapslene har modifisert frisetting, det vil si at noe av virkestoffet har et magesaftresistent overtrekk som gjør at frisettingen blir forsinket og senere, når resten av virkestoff kommer i tarmen blir virkestoffet avgitt litt om gangen. Kapslene får dermed lenger virketid totalt sett.

Harde gelatinkapsler med oransje fargete hoveddel og olivenfarget topp. Kapselen er fylt med hvite til off-white pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nedre urinsveissymptomer forbundet med benign prostatahyperplasi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

En kapsel om dagen etter frokost eller etter dagens første måltid.

Administrasjonsmåte

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

Pediatrisk populasjon

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, inkludert legemiddelindusert angioødem, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere observert ortostatisk hypotensjon (ortostatisk hypotensjon i anamnesen).

Alvorlige nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som ved behandling med andre α_1 -adrenoseptor antagonister 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.

Pasienten bør undersøkes før behandlingsstart med tamsulosin for å utelukke tilstedeværelse av andre tilstander som kan gi tilsvarende symptomer som benign prostatahyperplasi. Rektal eksplorasjon og hvis nødvendig, bestemmelse av prostata spesifikt 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 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 kirurgi hos pasienter som behandles med eller har nylig 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 glaukomoperasjonen 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.

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

Tamsulosinhydroklorid må 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 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 skal gis med forsiktighet i kombinasjon med sterke og moderate CYP3A4-hemmere.

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 en annen α_1 -adrenoseptor antagonist (α_1 -blokker) kan senke blodtrykket.

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

	Vanlige ($>1/100$, $<1/10$)	Mindre vanlige ($>1/1\ 000$, $<1/100$)	Sjeldne ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)	Svært sjeldne ($<1/10\ 000$)	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet (1.3%)	Hodepine	Synkope		
Hjertesykdommer		Hjertebank			
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Rhinitt			Epistaksis
Gastrointestinale sykdommer		Obstipasjon, diaré, kvalme, oppkast			Munntørrehet
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, pruritus, urticaria	Angioødem	Stevens-Johnsons syndrom	Erythema multi-forme Eksfoliativ dermatitt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ejakulasjonsforstyrrelser, retrograd ejakulasjon, ejakulasjonssvikt			Priapisme	

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni			
Øye-sykdommer					Tåkesyn Nedsatt syn

Ved katarakt kirurgi, har en situasjon kjent som "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS) blitt assosiert med tamsulosinbehandling. Dette har kommet fram i undersøkelser etter start av markedsføringen av tamsulosin (se også avsnitt 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.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: Tamsulosin er en α_{1A} -adrenoseptor antagonist (α_{1A} -blokker). Legemidlet brukes kun til behandling av prostatalidelser.

ATC-kode: G04C A02

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Tamsulosin øker den maksimale 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 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 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 kirurgisk behandling.

Pediatrisk populasjon

En dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert dosestudie 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 hydronefroser 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

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 plasmanivåer nås ca. 6 timer etter en enkeltdose tamsulosin tatt etter et fullt måltid. "Steady state" nås innen dag fem ved gjentatte doseringer, når C_{max} hos pasienter 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 enkelt- og gjentatte doseringer.

Distribusjon

I mennesket er tamsulosin bundet til mer enn 99 % av plasmaproteiner og distribusjonsvolumet er lite (ca. 0,2 l/kg).

Biotransformasjon

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

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

Metabolittene er ikke så effektive og toksiske som legemidlet selv.

Eliminasjon

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

Vanlig toksisitetsprofil funnet etter høye doser tamsulosin tilsvarer den farmakologiske effekten forbundet med α -adrenerge antagonister. EKG-forandringer ble funnet etter svært høye doser hos hunder, men dette forventes ikke å være av klinisk betydning. Tamsulosin er ikke funnet å ha signifikante gentoksiske egenskaper.

Større proliferasjonsforandringer i brystkjertlene hos hunnrøtter 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

Kapsel

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 er pålagt 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

24.11.2005 / 04.11.2010

10. OPPDATERINGSDATO

22.05.2023