

 3. januar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tamsulosin "Krka", hårde kapsler med modificeret udløsning**

**0. D.SP.NR.**

 31149

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tamsulosin "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver hård kapsel med modificeret udløsning indeholder 0,4 mg tamsulosinhydrochlorid.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Hårde kapsler med modificeret udløsning

 Orange/olivengrønne kapsler. Kapslerne indeholder hvide til råhvide pellets. Kapsel dimensioner: 19,3 mm × 6,4 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Nedre urinvejssymptomer (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms) associeret med benign prostatahyperplasi (BPH).

**4.2 Dosering og administration**

 *Dosering*

En kapsel dagligt efter morgenmaden eller efter dagens første måltid.

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens (se også pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant indikation for brug af tamsulosin til børn.

Sikkerheden og virkningen af tamsulosin hos børn og unge < 18 år er ikke fastlagt. Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration

Oral anvendelse.

Kapslen bør ikke åbnes eller trækkes fra hinanden, da dette kan påvirke den langtidsvirkende frigivelse af det aktive stof.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for tamsulosin, herunder lægemiddelinduceret angioødem, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Ortostatisk hypotension i anamnesen.

Alvorlig leverinsufficiens.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Som for andre α1-adrenoreceptor-antagonister kan anvendelsen af tamsulosin nedsætte blodtrykket hos nogle personer, hvilket i sjældne tilfælde kan forårsage synkope. Ved de første tegn på ortostatisk hypotension (svimmelhed, svaghed), bør patienten sidde eller ligge ned, indtil symptomerne er forsvundet.

Før behandlingen med tamsulosin initieres skal patienten undersøges for at udelukke andre sygdomme, der kan have samme symptomer som benign prostatahypertrofi. Rektaleksploration og, om nødvendigt, bestemmelse af serum-prostataspecifikt antigen (PSA) bør udføres før behandling og derefter med regelmæssige intervaller.

Behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på < 10 ml/min) bør foregå med særlig forsigtighed, da denne patientgruppe ikke er blevet undersøgt.

*Intraoperative Floppy Iris Syndrome* (IFIS, en variant af lille pupil syndrom) er blevet observeret hos visse patienter ved operation for grå stær eller grøn stær, hvis de behandles eller tidligere er blevet behandlet med tamsulosin. IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationerne under og efter operationen.

Seponering af tamsulosin 1-2 uger før operation for grå stær eller grøn stær har anekdotisk vist sig at være nyttigt, men fordelen ved seponering af behandlingen er endnu ikke klarlagt. IFIS er også observeret hos patienter, hvor tamsulosin har været seponeret i en længere periode før operationen.

Initiering af behandling med tamsulosin hos patienter, hvor operation for grå stær eller grøn stær er planlagt, frarådes. Ved forundersøgelsen til operationen bør kirurgen og det optalmologiske team tage hensyn til, om patienten, som skal opereres for grå stær eller grøn stær, er i behandling eller har været i behandling med tamsulosin, således at der kan træffes de rette foranstaltninger til at håndtere IFIS under operationen.

Tamsulosinhydrochlorid bør ikke anvendes i kombination med stærke CYP3A4-hæmmere hos patienter med langsom metabolisme af CYP2D6-fænotype.

Tamsulosinhydrochlorid bør anvendes med forsigtighed i kombination med stærke og moderate CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre en 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Der er ikke observeret interaktioner, når tamsulosin gives sammen med atenolol, enalapril, nifedipin eller theophyllin. Sammen med cimetidin stiger plasmaniveauet for tamsulosin, og sammen med furosemid falder plasmaniveauet. Det er dog ikke nødvendigt at ændre doseringen, da tamsulosin bliver inden for det normale område.

Hverken diazepam, propranolol, trichlormethiazid, chlormadinon, amitriptylin, diclofenac, glibenclamid, simvastatin eller warfarin ændrer den frie fraktion af tamsulosin i human plasma *in vitro*. Tamsulosin ændrer heller ikke de frie fraktioner af diazepam, propranolol, trichlormethiazid og chlormadinon.

Diclofenac og warfarin kan dog øge eliminationshastigheden af tamsulosin.

Samtidig administration af tamsulosinhydrochlorid og stærke CYP3A4-hæmmere kan føre til øget eksponering for tamsulosinhydrochlorid. Samtidig administrering med ketoconazol (en kendt stærk CYP3A4-hæmmer) resulterede i øget AUC og Cmax for tamsulosinhydro­chlorid med henholdsvis faktor 2,8 og 2,2.

Tamsulosinhydrochlorid bør ikke gives samtidig med stærke CYP3A4-hæmmere hos patienter med langsom metabolisme af CYP2D6-fænotype.

Tamsulosinhydrochlorid bør anvendes med forsigtighed samtidig med stærke og moderate CYP3A4-hæmmere.

Samtidig administration af tamsulosinhydrochlorid og paroxetin, som er en stærk CYP2D6-hæmmer, resulterede i, at tamsulosins Cmax og AUC blev forøget med henholdsvis faktor 1,3 og 1,6, men disse stigninger betragtes ikke som klinisk relevante.

Samtidig indtagelse af andre α1-adrenoreceptor-antagonister kan medføre hypotensive reaktioner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Tamsulosin "Krka" er ikke indiceret til behandling af kvinder.

Ejakulationslidelser er blevet observeret i kort- og langvarige kliniske studier med tamsulosin. Tilfælde af ejakulationslidelser, retrograd ejakulation og ejakulationssvigt er blevet rapporteret efter markedsføring.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Der er ikke udført studier af indflydelsen på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Patienter skal dog være opmærksomme på, at der kan opstå døsighed, sløret syn, svimmelhed og synkope.

**4.8 Bivirkninger**

 Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende frekvenser:

* Almindelig (≥1/100 til <1/10)
* Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)
* Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)
* Meget sjælden (<1/10.000)
* Ikke kendt (kan ikke estimeret ud fra forhåndenværende data)

 Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| Nervesystemet | Svimmelhed (1,3 %) | Hovedpine | Synkope |   |  |
| Øjne |  |  |  |  | Sløret syn\*, nedsat syn\* |
| Hjerte |   | Palpitationer |   |   |  |
| Vaskulære sygdomme |   | Ortostatisk hypotension |   |   |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |   | Rhinitis |   |   | Epistaxis\* |
| Mave-tarm-kanalen |   | Obstipation, diarré, kvalme, opkastning  |   |   | Mundtørhed\* |
| Hud og subkutane væv  |   | Udslæt, pruritus, urticaria | Angioødem | Stevens-Johnson syndrom | Erythema multiforme\*, eksfoliativ dermatitis\* |
| Det reproduktive system og mammae | Ejakulations-lidelser, herunder retrograd ejakulation, ejakulations-svigt |  |   | priapisme |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |   | Asteni |   |   |  |

\*observeret efter markedsføring

Efter markedsføring er der under operation for grå stær eller grøn stær blevet observeret en variant af lille pupil syndrom, kendt som *Intraoperative Floppy Iris Syndrome* (IFIS), peroperativt atonisk iris syndrom, som er blevet associeret med tamsulosin-behandling (se også pkt. 4.4).

 Erfaring efter markedsføring: I tillæg til ovennævnte bivirkninger er atrieflimren, arytmi, takykardi og dyspnø blevet rapporteret i forbindelse med brug af tamsulosin. Da disse spontant rapporterede bivirkninger stammer fra den verdensomspændende erfaring efter markedsføring, kan bivirkningsfrekvensen og tamsulosins rolle heri, ikke bestemmes med sikkerhed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering med tamsulosinhydrochlorid kan potentielt resultere i alvorlige hypotensive virkninger. Alvorlige hypotensive virkninger er observeret ved forskellige grader af overdosering.

Behandling

I tilfælde af akut hypotension som følge af overdosering skal der ydes understøttende kardiovaskulær behandling. Blodtryk og hjertefrekvens kan normaliseres ved at lægge patienten ned. Hvis dette ikke hjælper, kan der anvendes volumenekspanderende midler og om nødvendigt vasopressorer. Nyrefunktionen skal overvåges, og der skal iværksættes almene understøttende tiltag. Dialyse hjælper sandsynligvis ikke, da tamsulosin i meget høj grad bindes til plasmaproteiner.

For at hæmme absorptionen kan der anvendes tiltag som f.eks. emese. Hvis der er indtaget store mængder, kan der anvendes ventrikelskylning og aktivt kul, og der kan administreres et osmotisk laksativ, såsom natriumsulfat.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologica, midler anvendt ved benign prostatahypertrofi, alfa-adrenoreceptor-antagonister. ATC-kode: G04CA02.

Virkningsmekanisme

Tamsulosin binder selektivt og kompetitivt til de postsynaptiske α1A-adrenoreceptorer, særligt til subtyperne α1A og α1D, der styrer kontraktionen af den glatte muskulatur ved at afslappe prostata og urethra glat muskulatur.

Farmakodynamisk virkning

Tamsulosin øger hastigheden af det maksimale urinflow. Det letter obstruktion ved at afslappe de glatte muskler i prostata og urethra og dermed forbedre tømningssymptomerne.

Det forbedrer også lagringssymptomer, hvor blæreinstabilitet spiller en vigtig rolle.

Denne effekt på både lagrings- og tømningssymptomerne er opretholdt ved langtidsbehandling. Tidspunktet for et kirurgisk indgreb eller kateterisering udskydes signifikant.

Alfa1-adrenoreceptor-antagonister kan reducere blodtrykket ved at mindske den perifere modstand. Der blev ikke observeret klinisk signifikant reduktion af blodtrykket i studier med tamsulosin.

Pædiatrisk population

Der blev udført et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, dosis-bestemmende studie hos børn med neuropatisk blære. I alt blev 161 børn (i alderen 2-16 år) randomiseret og behandlet med 1 af 3 dosisniveauer af tamsulosin (lav [0,001 til 0,002 mg/kg], medium [0,002 til 0,004 mg/kg] og høj [0,004 til 0,008 mg/kg]) eller placebo. Det primære endepunkt var antallet af patienter, som nedsatte deres *detrusor leak point pressure* (LPP) til < 40 cm H2O baseret på to evalueringer samme dag. Sekundære endepunkter var; faktisk og procentvis ændring fra *baseline* i *detrusor leak point pressure*, forbedring eller stabilisering af hydronefrose og hydroureter samt ændring i urinvolumen opnået ved kateterisering og antal gange af lækage ved tidspunktet for kateterisering, som registreret i kateteriseringsdagbøger. Det blev ikke set nogen statistisk signifikante forskelle mellem placebogruppen og nogle af de 3 tamsulosin-dosisgrupper for hverken det primære eller nogen sekundære endepunkter. Der blev ikke observeret dosisrespons ved nogen af doseringsniveauerne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Tamsulosin absorberes hurtigt fra tarmen og er næsten fuldstændig biotilgængeligt. Absorptionen af tamsulosin reduceres af et nyligt indtaget måltid. Ensartet absorption kan etableres ved, at patienten altid tager Tamsulosin "Krka" efter det samme måltid hver dag.

Tamsulosin viser lineær kinetik.

Plasmakoncentrationen af tamsulosin topper ca. 6 timer efter en enkelt dosis Tamsulosin "Krka" indtaget efter et måltid. Steady state opnås på den 5. dag ved gentagen dosering, hvor Cmax hos patienter er ca. 2/3 højere end den opnåede plasmakoncentration efter en enkelt dosis. Selvom dette kun er undersøgt hos ældre, forventes det samme resultat hos yngre patienter.

Fordeling

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

Biotransformation

Tamsulosin har en lav *first pass*‑effekt og metaboliseres langsomt. Der er mest tamsulosin til stede i plasma i form af uomdannet aktivt stof. Det bliver metaboliseret i leveren.

I rotter viste tamsulosin sig kun at forårsage en meget lille induktion af de mikrosomale leverenzymer.

*In vitro*‑resultater tyder på, at CYP3A4 og også CYP2D6 er involveret i metaboliseringen af tamsulosinhydrochlorid. Muligvis stammer en mindre del af metaboliseringen fra andre CYP isoenzymer. Hæmning af CYP3A4 og CYP2D6 lægemiddelmetaboliserende enzymer kan føre til øget eksponering for tamsulosinhydrochlorid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ingen af metabolitterne er mere aktive end det oprindelige stof.

Elimination

Tamsulosin og dens metabolitter bliver hovedsageligt udskilt gennem urinen, hvor ca. 9 % af en dosis er til stede i form af uomdannet aktivt stof.

Efter en enkelt dosis Tamsulosin "Krka" efter et måltid og i patientens *steady state* er der blevet målt eliminationshalveringstider på henholdsvis ca. 10 og 13 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med enkel og efter gentagen dosering er blevet udført i mus, rotter og hunde. Derudover er der udført reproduktionstoksicitetsstudier i rotter, carcinogeniciteten i mus og rotter og genotoksiciteten *in vivo* og *in vitro* blev undersøgt.

Den almene toksicitetsprofil fundet ud fra store doser tamsulosin er ækvivalent med den farmakologiske effekt associeret med alfa adrenerge antagonister.

Ændringer i ECG-aflæsninger fandtes ved meget store doseringer til hunde. Dette regnes dog ikke med at være af klinisk signifikans. Tamsulosin har ikke vist signifikante genotoksiske egenskaber.

Der er blevet rapporteret større incidens af celledelingsforandringer i brystkirtler hos hunrotter og -mus. Disse fund, som sandsynligvis hænger sammen med hyperprolaktinæmi og kun opstod ved indtagelse af høje doser, menes at være klinisk irrelevante.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Cellulose, mikrokrystallinsk (E 460)

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) dispersion 30 %

Polysorbat 80 (E 443)

Natriumlaurilsulfat

Triethylcitrat (E 1505)

Talcum (E 553b)

Kapselskal

Gelatine (E 441)

Indigotin (E 132)

Titandioxid (E 171)

Jernoxid, gul (E 172)

Jernoxid, rød (E 172)

Jernoxid, sort (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 PVC/PE/PVDC/Aluminium blister i kartoner.

 Pakningsstørrelser: 20, 30, 90 eller 100 hårde kapsler med modificeret udløsning.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Krka, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 61034

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 5. juli 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. januar 2023