

3. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tamsulosin "Medical Valley", hårde kapsler med modificeret udløsning**

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

33299

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tamsulosin "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 0,4 mg tamsulosinhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler med modificeret udløsning

De hårde kapsler er ca. 15,6-16,2 mm, når de er lukkede, uigennemsigtige, med orange krop og olivengrøn hætte.

**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

Én 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 let til moderat leverinsufficiens (se også pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant indikation for brug af Tamsulosin "Medical Valley" hos børn.

Tamsulosins sikkerhed og virkning hos børn og unge < 18 år er ikke fastlagt. Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration

Oral anvendelse.

Kapslen skal sluges hel og må ikke knuses eller tygges, da dette kan påvirke den langtidsvirkende frigivelse af det aktive stof.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Ortostatisk hypotension i anamnesen.

Svær leverinsufficiens.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Som for andre α1-adrenoreceptor-antagonister kan anvendelsen af tamsulosin 0,4 mg 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 0,4 mg initieres, skal patienten undersøges for at udelukke andre sygdomme, der kan have samme symptomer som benign prostatahypertrofi. Der bør udføres rektaleksploration og, om nødvendigt, bestemmelse af prostataspecifikt antigen (PSA) før behandling og derefter med regelmæssige intervaller under behandlingen.

Behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på < 10 ml/min) bør foregå med 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, hvis de behandles eller tidligere er blevet behandlet med tamsulosinhydrochlorid. IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationerne under og efter operationen.

Seponering af tamsulosinhydrochlorid 1-2 uger før operation for grå 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 for grå stær.

Initiering af behandling med tamsulosinhydrochlorid hos patienter, hvor operation for grå 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, 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).

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

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Der er ikke observeret interaktioner, når tamsulosinhydrochlorid gives sammen med atenolol, enalapril 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 administration 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 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.

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 administration af andre α1-adrenoreceptor-antagonister kan medføre hypotensive reaktioner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Tamsulosin "Medical Valley" er ikke indiceret til behandling af kvinder.

Der er blevet observeret ejakulationslidelser ved brug af tamsulosin i kliniske studier af kort og lang varighed. 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 påvirkningen på evnen til føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter skal dog være opmærksomme på, at der kan opstå svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse** | **Almindelig**  **≥ 1/100, < 1/10** | **Ikke almindelig**  **≥ 1/1.000, < 1/100** | **Sjælden**  **≥ 1/10.000, < 1/1.000** | **Meget sjælden**  **< 10.000** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed (1,3 %) | Hovedpine | Synkope |  |  |
| **Hjerte** |  | Takykardi, palpitationer |  |  |  |
| **Øjne** |  |  |  |  | Sløret syn\*, nedsat syn\* |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Ortostatisk hypotension |  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Rhinitis |  |  | Epistaxis\* |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Forstoppelse, diarré, kvalme, opkastning |  |  | Mundtørhed\* |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt, pruritus, urticaria | Angioødem | Stevens-Johnsons syndrom | Erythema multiforme\*, eksfoliativ dermatitis\* |
| **Det reproduktive system og mammae** | Ejakulations­lidelser, herunder retrograd ejakulation og ejakulations­svigt |  |  | Priapisme |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |  | Asteni |  |  |  |

\*observeret efter markedsføring

Efter markedsføring er der under operation for grå stær blevet observeret en variant af lille pupil syndrom, kendt som *Intraoperative Floppy Iris Syndrome* (IFIS), 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 indberettede hændelser stammer fra erfaring efter markedsføring verden over, kan hyppigheden af hændelserne og sammenhængen med tamsulosinhydrochlorid 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 svære hypotensive virkninger. Der er blevet observeret svære hypotensive virkninger 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 såsom 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: Alfa-adrenoreceptor-antagonister, ATC-kode: G04CA02.

Produktet anvendes kun til behandling af prostatatilstande.

Virkningsmekanisme

Tamsulosin binder selektivt og kompetitivt til de postsynaptiske α1-adrenoreceptorer, særligt til subtyperne α1A og α1D. Det forårsager afslapning af de glatte muskler i prostata og urethra.

Farmakodynamisk virkning

Tamsulosin 0,4 mg 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.

α1-adrenoreceptor-antagonister kan reducere blodtrykket ved at mindske den perifere modstand. Der blev ikke observeret klinisk signifikant reduktion af blodtrykket i studier med tamsulosin 0,4 mg.

Pædiatrisk population

Der blev udført et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, studie til bestemmelse af dosis 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 kateterisation og antal gange af lækage ved tidspunktet for kateterisation, som registreret i kateterisationsdagbøger. Det blev ikke set nogen statistisk signifikante forskelle mellem placebogruppen og nogen 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

Tamsulosinhydrochlorid absorberes fra tarmen og er næsten fuldstændig biotilgængeligt. Absorptionen af tamsulosinhydrochlorid reduceres af et nyligt indtaget måltid. Ensartet absorption kan etableres ved, at patienten altid tager tamsulosin 0,4 mg efter det samme måltid hver dag. Tamsulosin viser lineær kinetik.

Plasmakoncentrationen af tamsulosin 0,4 mg topper ca. 6 timer efter en enkelt dosis tamsulosin 0,4 mg 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 set hos ældre patienter, forventes det samme fund hos yngre patienter.

Der er en væsentlig inter-patient-plasmaniveauvariation både efter enkel og efter gentagen dosering.

Fordeling

Hos mennesker er ca. 99 % tamsulosin bundet til plasmaproteiner. 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 forårsagede tamsulosin stort set ingen induktion af 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 moderstoffet.

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.

Eliminationshalveringstiden er blevet målt til henholdsvis ca. 10 og 13 timer efter indgivelse af en enkelt dosis tamsulosin 0,4 mg efter fødeindtagelse og hos patienter i steady state.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med enkel og efter gentagen dosering er blevet udført i mus, rotter og hunde. Derudover er der undersøgt reproduktionstoksicitet i rotter, karcinogenicitet i mus og rotter og genotoksicitet *in vivo* og *in vitro*.

Den generelle toksicitetsprofil fundet ud fra store doser tamsulosin er i overensstemmelse med de kendte farmakologiske virkninger af α1-adrenenoreceptor-antagonister.

Ændringer i ECG-aflæsninger fandtes ved meget store doseringer til hunde. Dette regnes dog ikke for at være af klinisk signifikant. Tamsulosin viste ikke 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**

Pellets

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

Mikrokrystallinsk cellulose

Dibutylsebacat

Polysorbat 80 (E433)

Overtræk

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

Dibutylsebacat

Polysorbat 80 (E433)

Silica, kolloid

*\*dispersionen indeholder 0,7 % natriumlaurilsulfat Ph. Eur. / NF og 2,3 % polysorbat 80 Ph. Eur. / NF på fast stof, som emulgatorer*

Calciumstearat

Hård gelatinekapsel

Rød jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

Indigotin – FD&C Blue2 (E132)

Gelatine

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC-aluminium-blisterpakning

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 50, 90 og 100 kapsler.

Perforeret PVC/PVDC-aluminium-enkeltdosisblister

Pakningsstørrelser: 10×1, 20×1, 30×1, 50×1, 90×1 og 100×1 kapsler.

HDPE-beholder med en anbrudssikret lukning og silicagel-tørremiddel i PP-låget

Pakningsstørrelser: 30, 35, 50, 60, 90, 100, 112 og 200 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68960

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-