

 20. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

33650

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tamsulosin "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder tamsulosinhydrochlorid i en mængde på 0,4 mg, hvilket svarer til tamsulosin 0,367 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler med modificeret udløsning

Hårde gelatinekapsler, nr. 3 størrelse med orange krop og olivengrøn hætte indeholdende hvide til råhvide pellets.

**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.

*Lever-/nyrefuntktion*

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*

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

Administration

Oral anvendelse.

Kapslen sluges hel uden at knuse eller tygge, fordi ellers ville den kontrollerede frigivelse af det aktive stof blive påvirket.

**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 tamsulosinhydrochlorid 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.

Angioødem er sjældent rapporteret efter anvendelse af tamsulosin. Behandlingen skal afbrydes straks, hvis ødemer opstår, og patienten skal monitoreres, indtil ødemet forsvinder, og tamsulosin skal ikke administreres igen.

*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 tamsulosinhydrochlorid 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 tamsulosinhydrochlorid 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).

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med miktionssynkope i anamnesen.

Hjælpestof

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 tamsulosinhydrochlorid gives sammen med enten 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 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 svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Liste over bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af bivirkninger af tamsulosin anført nedenfor er defineret ved hjælp af følgende konvention: 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).

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

**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: Urologika, midler anvendt ved benign prostatahypertrofi, 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. Dette resulterer i afslapning af de glatte muskulatur i prostata og urethra, hvilket fører til en reduktion af tonus og en forbedring af urinflowet.

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.

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 hos normotensive patienter.

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 til 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 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 efter det samme måltid hver dag.

Tamsulosin viser lineær kinetik.

Plasmakoncentrationen af tamsulosin topper ca. 6 timer efter en enkelt dosis tamsulosin 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.

Der er væsentlige inter-patient variationer i plasmaniveauet af tamsulosin, både efter enkel og efter gen­tagen dosering.

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-metabolisme. Størstedelen af tamsulosin er til stede i plasma i form af uændret stof. Tamsulosin bliver metaboliseret i leveren.

I studier i rotter viste tamsulosin sig kun at forårsage en mindre 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).

Dosis justering er ikke nødvendigt i mild lever insufficiens.

Metabolitterne er ikke så effektive og toksiske som det aktive lægemiddel selv.

Elimination

Tamsulosin og dens metabolitter bliver hovedsageligt udskilt i urinen, hvor ca. 9 % af en dosis er til stede som uændret stof.

Tamsulosins eliminationshalveringstid i patienter er omkring 10 timer (når dosis tages efter et måltid) og 13 timer i steady state.

I tilfælde af nyrepåvirkning er der ingen reduktion af tamsulosin-doserne dokumenteret.

**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*.

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 indirekte 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

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) dispersion 30 % (indeholder natriumlaurilsulfat, polysorbat 80)

Dibutylsebacat

Silica, kolloid vandholdig

Polysorbat 80

Calciumstearat

Kapsel krop

Gelatine

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

Kapsel hætte

Gelatine

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, sort (E172)

Indigotin – FD&C Blue 2 (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Transparent PVC/PVDC-Al blister, i foldeæske.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

 U Kabelovny 130

 102 37 Prag

 Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70424

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. juli 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. februar 2025