

3. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tamsulosinhydrochlorid "Viatris", hårde kapsler med modificeret udløsning**

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

33653

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tamsulosinhydrochlorid "Viatris"

**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 lange, lukkede, uigennemsigtige, med orange underdel og olivengrøn overdel.

**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 let til moderat nedsat leverfunktion (se også pkt. 4.3 Kontraindikationer).

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevante indikationer for brug af Tamsulosinhydrochlorid "Viatris" til børn.

Tamsulosins sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration

Oral anvendelse.

Kapslen skal synkes hel og må ikke knuses eller tygges, da dette påvirker den modificerede udløsning af det aktive stof.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Tidligere ortostatisk hypotension. Svært nedsat leverfunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Som ved andre alfa-adrenoceptor-antagonister kan der i enkelte tilfælde forekomme nedsat blodtryk under behandling med tamsulosin 0,4 mg, der i sjældne tilfælde kan medføre synkope. Ved de første tegn på ortostatisk hypotension (svimmelhed, svaghed) skal patienten sætte sig eller lægge sig ned, indtil symptomerne er forsvundet.

Før behandling med tamsulosin 0,4 mg igangsættes, skal patienten undersøges for at udelukke tilstedeværelsen af andre tilstande, der kan give de samme symptomer som benign prostatahyperplasi. Prostata skal undersøges via rektum, og PSA‑tallet (prostataspecifikt antigen) skal om nødvendigt bestemmes før behandlingen og med regelmæssige intervaller derefter.

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

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS, perioperativt atonisk iris-syndrom, en variant af lille pupil-syndrom) er blevet observeret hos visse patienter ved kataraktoperation, hvis de behandles eller tidligere er blevet behandlet med tamsulosinhydrochlorid. IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationer under og efter operationen.

Seponering af tamsulosinhydrochlorid 1-2 uger før kataraktoperation har anekdotisk vist sig at være nyttig, men fordelen ved seponering af behandlingen er endnu ikke klarlagt. IFIS er også blevet rapporteret hos patienter, der havde seponeret behandlingen med tamsulosin i en længere periode inden kataraktoperationen.

Start af behandling med tamsulosinhydrochlorid hos patienter, hvor kataraktoperation er planlagt, frarådes. Ved forundersøgelsen til operationen bør kirurgen og det oftalmologiske team tage hensyn til, om patienten, som skal opereres for katarakt, 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 langsomme CYP2D6-omsættere.

Tamsulosinhydrochlorid skal 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 interaktion, når tamsulosinhydrochlorid gives sammen med atenolol, enalapril eller theophyllin. Sammen med cimetidin stiger plasmaniveauet af tamsulosin, og sammen med furosemid falder plasmaniveauet. Da niveauerne forbliver inden for det normale område, er det ikke nødvendigt at ændre doseringen.

Hverken diazepam, propranolol, trichlormethiazid, chlormadinon, amitriptylin, diclofenac, glibenclamid, simvastatin eller warfarin ændrer den frie fraktion af tamsulosin i humant 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 en faktor 2,8 og 2,2.

Tamsulosinhydrochlorid bør ikke gives samtidig med stærke CYP3A4-hæmmere hos langsomme CYP2D6-omsættere.

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

Samtidig administration af tamsulosinhydrochlorid og paroxetin, en stærk CYP2D6-hæmmer, resulterede i øget Cmax og AUC for tamsulosinhydrochlorid med henholdsvis faktor 1,3 og 1,6. Denne øgning anses ikke for værende klinisk relevant.

Samtidig administration af andre alfa‑adrenoceptor-antagonister kan medføre hypotensive virkninger.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Tamsulosin er ikke indiceret til brug hos kvinder.

Anormal ejakulation er blevet observeret i kort- og langvarige kliniske studier af tamsulosin. Tilfælde af anormal ejakulation, 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 foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør imidlertid være opmærksomme på, at svimmelhed kan forekomme.

**4.8 Bivirkninger**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **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 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** |  | 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** | Ejakulations­lidelser, herunder retrograd ejakulation og manglende ejakulation |  |  | Priaprisme |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |  | Asteni |  |  |  |

\* observeret efter markedsføring

Under kataraktoperation er en variant af lille pupil-syndrom, kendt som Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS, perioperativt atonisk iris-syndrom), blevet associeret med tamsulosin-behandling i forbindelse med overvågning efter markedsføringen (se også pkt. 4.4).

Erfaring efter markedsføring:Udover ovenstående bivirkninger er atrieflimren, arytmi, takykardi og dyspnø blevet rapporteret i forbindelse med anvendelse af tamsulosin. Da disse spontant indberettede hændelser stammer fra verdensomspændende erfaringer efter markedsføring, er det ikke muligt på pålidelig vis at fastlægge hyppigheden af disse hændelser og årsagssammenhængen med tamsulosin.

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 svære hypotensive reaktioner. Svære 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: Alfa‑adrenoreceptor-antagonister, ATC‑kode: G04CA02.

Produktet anvendes kun til behandling af prostatatilstande.

Virkningsmekanisme

Tamsulosin binder selektivt og kompetitivt til de postsynaptiske alfa-adrenoreceptorer, særligt til undertyperne alfa‑1A og alfa‑1D. Det reducerer tonus af den glatte muskulatur i prostata og urethra.

Farmakodynamisk virkning

Tamsulosin 0,4 mg øger hastigheden af maksimum urinflow ved at reducere tonus af den glatte muskulatur i prostata og urethra, hvorved obstruktionen lettes.

Det forbedrer ligeledes fyldningssymptomer, hvor blæreinstabilitet spiller en vigtig rolle.

Denne virkning på både fyldnings- og tømningssymptomerne opretholdes ved langtidsbehandling. Behovet for kirurgisk indgreb eller kateterisering kan udskydes signifikant.

Alfa‑adrenoceptor-antagonister kan reducere blodtrykket ved at mindske den perifere modstand. Der observeredes ingen klinisk signifikant reduktion af blodtrykket under studier med tamsulosin 0,4 mg.

Pædiatrisk population

Et dobbelt-blindet, randomiseret, placebokontrolleret, dosis-bestemmende studie blev udført i 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 endpoint var antallet af patienter, som nedsatte deres *detrusor leak point pressure* (LPP) til < 40 cm H2O baseret på to evalueringer samme dag. Sekundære endpoints 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 katerisering, som registreret i kateteriseringsdagbøger. Ingen statistisk signifikante forskelle blev fundet mellem placebogruppen og nogen af de 3 tamsulosin-dosisgrupper for hverken det primære eller nogen af de sekundære endpoints. Intet dosis-respons blev observeret for nogen af dosisniveauerne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Tamsulosinhydrochlorid absorberes i tarmene og er næsten fuldstændigt biotilgængelig. 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 udviser lineær kinetik.

Efter en enkelt dosis tamsulosin 0,4 mg efter et måltid topper plasmakoncentrationen af tamsulosin omkring 6 timer senere. I *steady state*, der nås på den 5. dag ved gentagen dosering, er Cmax hos patienten 2/3 højere end den, der opnås efter en enkelt dosis. Selv om dette sås hos ældre patienter, forventes det samme at være tilfældet hos yngre patienter.

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Hos rotter sås der næsten ingen induktion af mikrosomale leverenzymerforårsaget af tamsulosin.

*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. En hæmning af de lægemiddelmetaboliserende CYP3A4- og CYP2D6-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 dets 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**

Der er udført studier af toksicitet efter en enkelt og gentagne doser hos mus, rotter og hunde. Reproduktionstoksicitet er ligeledes blevet undersøgt hos rotter, carcinogenicitet hos mus og rotter samt genotoksicitet *in vivo* og *in vitro*.

Den almene toksicitetsprofil fundet ud fra store doser tamsulosin er ækvivalent med den farmakologiske virkning associeret med alfa-adrenoceptor-antagonister.

Ændringer i EKG fandtes ved meget store dosisniveauer hos hunde. Dette respons anses dog ikke for at være af klinisk signifikans. Tamsulosin har ikke vist nogen signifikante genotoksiske egenskaber.

Der er blevet rapporteret øget forekomst af celledelingsforandringer i brystkirtler hos hunrotter og -mus. Disse fund, som sandsynligvis medieres af hyperprolaktinæmi og kun forekommer ved høje dosisniveauer, anses for at være irrelevante.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pellets

Metacrylsyre – ethylacylatcopolymer (1:1), dispersion 30 %\*

Cellulose, mikrokrystallinsk

Dibutyldebacat

Polysorbat 80 (E433)

Overtræk

Metacrylsyre – ethylacrylatcopolymer (1:1), dispersion 30 %\*

Dibutyldebacat

Polysorbat 80 (E433)

Silica, kolloid

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

Calciumstearat

Hårde gelatinekapsler

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.

Perforerede PVC/PVDC-aluminium-enkeltdosis blisterpakning

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

HDPE-beholder med sikkerhedsring 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**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70445

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-