

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tamsubogen 0,4 mg säädelysti vapauttava kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 0,4 mg tamsulosiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Säädelysti vapauttava kapseli, kova

Oranssi runko-osa/oliivinvihreä kansiosa. Kapseli sisältää valkoisia tai luonnonvalkoisia rakeita.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen hyvälaatuisesta liikakasvusta (BPH) johtuvat alempien virtsateiden oireet (LUTS).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Yksi kapseli päivässä aamiaisen tai päivän ensimmäisen aterian jälkeen.

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.3 Vasta-aiheet).

#### *Pediatriset potilaat*

Tamsulosiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on esitetty kohdassa 5.1.

#### Antotapa

Suun kautta.

Kapseli on nieltävä kokonaisena eikä sitä saa murskata eikä pureskella, koska tämä vaikuttaa aktiiviseen säädelyyn vapautumiseen.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, mukaan lukien lääkkeen aiheuttama angioedeema, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aikaisemmin havaittu ortostaattinen hypotensio.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muitakin alfa<sub>1</sub>-salaajia käytettäessä, tamsulosiinin hoidon aikana voi esiintyä yksittäistapauksina verenpaineen laskua, mikä voi harvinaisissa tapauksissa johtaa pyörtymiseen. Ortostaattisen hypotension ensioireiden (huimaus, heikotus) ilmaantuessa potilaan on käytävä istumaan tai makuulle ja odotettava, kunnes oireet ovat hävinneet.

Ennen tamsulosiinin hoidon aloittamista potilas on tutkittava, jotta muut eturauhasen hyvälaatuisen liikakasvun kaltaisia oireita aiheuttavat tilat voidaan sulkea pois. Ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen eturauhanen on tutkittava peräsuolen kautta ja tarvittaessa myös prostataspesifinen antigeeni (PSA) tulee määrittää.

Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle < 10 ml/min), koska valmisteen käytöstä näille potilaille ei ole kokemusta.

Angioedeemaa on raportoitu harvoin tamsulosiinin käytön jälkeen. Hoito täytyy lopettaa heti ja potilasta on seurattava, kunnes turvotus on hävinnyt. Tamsulogen-lääkitystä ei tule aloittaa uudelleen.

Harmaakahi- tai glaukoomaleikkauksen yhteydessä on joillakin potilailla, jotka käyttävät tai ovat aiemmin käyttäneet tamsulosiinia, todettu IFIS oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, pienen pupillin syndrooman variantti). Oireyhtymä saattaa lisätä silmäkomplikaatioita sekä leikkauksen aikana että sen jälkeen.

Tamsulosiinin käytön lopettamisesta 1–2 viikkoa ennen harmaakahi- tai glaukoomaleikkausta on yksittäistapauksissa todettu olevan hyötyä, mutta hoidon keskeyttämisestä aiheutuvaa hyötyä ei ole vahvistettu. IFIS oireyhtymää on todettu myös niillä potilailla, jotka keskeyttivät tamsulosiinin hoidon pidemmäksi aikaa ennen kahi- tai glaukoomaleikkausta.

Tamsulosiinin aloittamista potilailla, joille on suunniteltu kahi- tai glaukoomaleikkausta, ei suositella. Harmaakahi- tai glaukoomaleikkausta suunniteltaessa leikkaavan lääkärin ja hoitohenkilökunnan on selvítettävä, käyttääkö potilas parhaillaan tai onko hän aiemmin käyttänyt tamsulosiinia, ja huolehdittava asianmukaisista toimenpiteistä leikkauksessa ilmenevän IFIS-oireyhtymän varalta.

Tamsulosiinia ei pitäisi käyttää yhdessä vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa potilailla, jotka ovat fenotyyppiltään heikkoja CYP2D6-metabolioijia.

Tamsulosiinia tulee käyttää varoen vahvojen ja keskivahvojen CYP3A4:n estäjien, kuten erytromysiinin, kanssa (ks. kohta 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu, kun tamsulosiinia on annettu samanaikaisesti joko atenololin, enalapriilin tai teofylliinin kanssa.

Samanaikainen simetidiinilääkitys nostaa ja furosemidilääkitys laskee tamsulosiinin plasmapitoisuutta, mutta koska tamsulosiinin pitoisuus pysyy normaalialueella, annostusta ei ole tarpeen muuttaa.

*In vitro* diatsepaami, propranololi, trikloorimetatsidi, kloorimadinoni, amitriptyliini, diklofenaakki, glibenklamidi, simvastatiini tai varfarini eivät vaikuta tamsulosiinin vapaaseen fraktioon ihmisen plasmassa. Tamsulosiini ei myöskään vaikuta diatsepaamin, propranololin, trikloorimetatsidin tai kloorimadinonin vapaaseen fraktioon.

Diklofenaakki ja varfariini voivat nopeuttaa tamsulosiinin eliminaatiota.

*In vitro* -tutkimuksissa maksan mikrosomaalifraktoilla (edustavat sytokromi P450-välitteistä metabolaentsyymisysteemiä) tamsulosinilla ei ole havaittu interaktioita amitriptyliinin, salbutamolien, glibenklamidin eikä finasteridin kanssa.

Tamsulosiinin samanaikainen käyttö vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa saattaa lisätä altistusta tamsulosinille. Ketokonatsolin (tunnettu vahva CYP3A4:n estäjä) samanaikainen käyttö lisäsi tamsulosiinin AUC-arvoa 2,8-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvoa 2,2-kertaiseksi.

Tamsulosiinia ei pitäisi käyttää yhdessä vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa potilailla, jotka fenotyypiltään ovat heikkoja CYP2D6-metabolioijia.

Tamsulosiinia tulee käyttää varoen yhdessä vahvojen ja keskivahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa.

Tamsulosiinin samanaikainen käyttö paroksetiinillä (vahva CYP2D6:n estäjä) kanssa nosti tamsulosiinin  $C_{max}$ -arvoa 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvoa 1,6-kertaiseksi, mutta tällä nousulla ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Samanaikainen toisen  $\alpha$ 1-adrenoreseptorisaalpaajan anto voi aiheuttaa verenpainetta alentavan vaikutuksen.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus ja imetys

Tamsulogin-valmiste ei ole tarkoitettu naisille.

##### Hedelmällisyys

Ejakulaatiohäiriötä on havaittu tamsulosinilla tehdyissä lyhyt- ja pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu ejakulaatiohäiriötä, retrogradista ejakulaatiota ja ejakulaation epäonnistumista.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta autolla ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty. Kuitenkin potilaiden on syytä olla tietoisia, että huimausta voi esiintyä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1000$ , < $1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\,000$ , < $1/1000$ )	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $< 1/10\,000$ )	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Hermosto</b>	Huimaus (1,3 %)	Päänsärky	Pyörtyminen		
<b>Silmät</b>					Näön hämartyminen*, heikentynyt näkökyky
<b>Sydän</b>		Sydämen-tykytys			
<b>Verisuonisto</b>		Ortostaattinen hypotensio			

<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Riniitti			Nenä-verenvuoto*
<b>Ruoansulatus - elimistö</b>		Ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu			Suun kuivuminen*
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>		Ihottuma, kutina, urtikaria	Angioedeema	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	Monimuotoinen puna- vohottuma*, kesivä ihottuma*
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Ejakulaatiohäiriöt mukaan lukien retrogradinen ejakulaatio ja ejakulaation epäonnistuminen			Priapismi	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Astenia			

\* todettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Tamsulosiinahoitoon liittyen on kahi- ja glaukoomaleikkauksen aikana raportoitu pienen mustuaisen oireyhtymää (IFIS, Intraoperative Floppy Iris Syndrome) (ks. myös kohta 4.4).

Markkinoilletulon jälkeinen kokemus: Yllämainittujen haittavaikutusten lisäksi eteisvärinää, rytmihäiriötä, takykardiaa ja dyspneaa on havaittu tamsulosiinihoidon aikana. Koska nämä spontaanisti raportoidut haittavaikutukset ovat peräisin maailmanlaajuisesta myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä kokemuksesta, haittavaikutusten yleisyyttä ja tamsulosiinin roolia niiden ilmenemisessä ei voida luotettavasti määrittää.

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Tamsulosiinin yliannostus saattaa aiheuttaa vaikeaa verenpaineen laskua. Sitä on havaittu erillisillä yliannoksilla. Suurin yksittäiselle potilaalle tahattomasti annettu annos on ollut 12 mg. Tämä aiheutti päänsärkyä, mutta ei vaatinut sairaalahoitoa.

## Hoito

Sydämen ja verenkiertoelimistön toimintaa pitää tukea, jos ylänostuksen yhteydessä ilmenee akuuttia verenpaineen laskua. Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys voidaan palauttaa normaalitasolle asettamalla potilas makuulle. Mikäli tämä ei auta, huolehditaan riittävästä nesteytyksestä ja tarvittaessa voidaan käyttää myös vasopressoreita. Munuaisten toimintaa ja muita elintoimintoja tulee tuolloin tarkkailla. Dialyysi ei todennäköisesti auta, koska tamsulosiini sitoutuu erittäin suuressa määrin plasman proteiineihin.

Imeytymistä voidaan estää eri toimenpiteillä, kuten oksennuttamalla.

Jos lääkemäärät ovat suuria, voidaan suorittaa mahahuuhtelu ja antaa aktiivhiiltä ja osmoottista laksatiivia, kuten natriumsulfaattia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun lääkkeet, adrenergisiä alfareseptoreita salpaavat lääkkeet, ATC-koodi: G04CA02

#### Vaikutusmekanismi

Tamsulosiini sitoutuu selektiivisesti ja kompetitiivisesti niihin postsynaptisiin  $\alpha$ -adrenoreseptoreihin, etenkin sen alatyyppeihin  $\alpha_{1A}$  ja  $\alpha_{1D}$ , jotka välittävät sieän lihaksen supistumista eturauhasessa ja virtsaputkessa relaxoimalla sieää lihasta.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tamsulosiini lisää virtsan maksimivirtausnopeutta relaxoimalla sieää lihasta eturauhasessa ja virtsaputkessa ja helpottaa siten obstruktiota.

Lääkevalmiste parantaa myös sellaisia ärsytys- ja obstruktio-oireita, joissa alempien virtsateiden sieän lihaksen supistumisella on tärkeä osuus. Alfa-salpaajat voivat alentaa verenpainetta alentamalla perifeeristä resistenssiä. Kliinisesti merkittävää verenpaineen alenemista ei havaittu normotensivisillä potilailla tamsulosiinilla suoritetuissa tutkimuksissa.

Lääkevalmisteen vaikutus sekä kerääntymis- että tyhjennysoireisiin pysyy yllä myös pitkäaikaishoidossa, mistä johtuen kirurgisen hoidon tarve merkittävästi siirtyy.

#### Pediatriset potilaat

Neuropaattisesta rakosta kärsivillä lapsilla suoritettiin kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa tutkittiin eri annostasoja. Tutkimukseen osallistui 161 lasta (ikänsä 2-16-vuotiaita), jotka satunnaistettiin neljään eri ryhmään, jotka saivat joko pienen (0,001-0,002 mg/kg), keskisuuren (0,002 – 0,004 mg/kg) tai suuren annoksen (0,004 – 0,008 mg/kg) tamsulosiinia tai vaihtoehtoisesti lumelääkettä. Ensimmäisenä päätetapahtumana oli niiden potilaiden lukumäärä, joilla detrusorlihaksen sulkupaine (Leak Point Pressure, LPP) kahden samana päivänä suoritettujen mittausten perusteella pieneni arvoon alle 40 cm H<sub>2</sub>O. Toissijaiset päätetapahtumat olivat: detrusorlihaksen sulkupaineen mitattu ja prosentuaalinen muutos lähtötasosta, hydronefroosin ja hydroureterin paraneminen tai stabiiluminen, sekä katetrisointipäiväkirjojen mukainen muutos katetrisoimalla saadun virtsan määrässä ja kasteluiden lukumäärässä. Ensimmäisissä tai toissijaisissa päätetapahtumissa ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa lumelääkkeen tai millään annostasolla toteutetun tamsulosiinilääkityksen välillä. Annosvastetta ei todettu millään annostasolla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Tamsulosiini imeytyy nopeasti suolistosta ja sen biologinen hyötyosuus on lähes täydellinen. Ennen lääkkeenottoa nautittu ateria hidastaa imeytymistä. Tasainen imeytyminen voidaan varmistaa ottamalla tamsulosiini aina saman päivittäisen aterian jälkeen.

Tamsulosiinilla on lineaarinen kinetiikka.

Tamsulosiinkerta-annos ruokailun jälkeen otettuna saa aikaan tamsulosiinin huippupitoisuuden plasmassa noin 6 tunnin kuluttua ja toistuvassa lääkityksessä steady state -taso saavutetaan viidenteen päivään mennessä, toistuvasti lääkettä otettaessa  $C_{max}$  on potilailla noin 2/3 korkeampi kuin kerta-annoksen jälkeen. Vaikka tämä on todettu vain vanhuksista, sama tubs on odotettavissa myös nuoremmilla potilailla.

Plasman tamsulosiinipitoisuuksissa on suuria potilaiden välisiä vaihteluja sekä kerta-annon että toistuvan annon jälkeen.

### Jakautuminen

Ihmisessä tamsulosiini sitoutuu plasman proteiineihin yli 99 %sti ja jakautumistilavuus on pieni (n. 0,2 l/kg).

### Biotransformaatio

Tamsulosiinilla on vähäinen ensikierron metabolia. Suurin osa tamsulosiinista on plasmassa muuttumattomana. Lääkeaine metaboloituu maksassa.

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa tamsulosiinin todettiin aiheuttavan vain vähän maksan mikrosomaalisten entsyymien induktiota.

*In vitro* -tulokset viittaavat siihen, että CYP3A4 ja myös CYP2D6 osallistuvat metaboliaan, ja että muilla CYP-isoentsyymeillä saattaa olla vähäinen merkitys tamsulosiinihydrokloridimetaboliaan. Lääkkeitä metaboloivien entsyymien CYP3A4 ja CYP2D6 toiminnan estyminen saattaa lisätä tamsulosiinihydrokloridialtistusta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Metabolitit eivät ole niin tehokkaita tai toksisia kuin aktiivi lääkeaine.

### Eliminaatio

Tamsulosiini ja sen metabolitit erittyvät pääasiassa virtsaan, noin 9 % annoksesta muuttumattomassa muodossa.

Potilailla tamsulosiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia (ruuan jälkeen otettuna) kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 13 tuntia steady state -tasolla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuutta kerta-annoksen ja toistuvan annon jälkeen on tutkittu hiirillä, rotilla ja koirilla. Lisäksi on tutkittu lisääntymistoksisuutta rotilla, karsinogeenisyyttä hiirillä ja rotilla sekä genotoksisuutta *in vivo* ja *in vitro*.

Suurten tamsulosiiniannosten todettu yleinen toksisuusprofiili vastaa alfa-adrenergisten salpaajien tunnettua farmakologista vaikutusta.

Erittäin suuria annoksia annettaessa koirilla todettiin EKG-muutoksia. Tällä ei kuitenkaan oleteta olevan kliinistä merkitystä. Tamsulosiinilla ei todettu olevan merkittäviä genotoksisia ominaisuuksia.

Naarasrotilla ja -hiirillä on todettu esiintyvän enemmän rintarauhasen proliferatiivisia muutoksia

tamsulosiinihapon yhteydessä. Näitä löydöksiä, jotka todennäköisesti liittyvät epäsuorasti hyperproktiinemiaan ja esiintyvät vain suurten annosten seurauksena, pidetään kliinisesti merkityksettöminä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Kapselin sisältö*

Mikrokiteinen sellulosa

Metakryylihappo-etyylakrylaattikopolymeeri (1:1) 30-prosenttinen dispersio

Polysorbaatti 80

Natriumlauryylisulfaatti

Trietyylisitraatti

Talkki

#### *Kapselin kuori*

Lävate

Indigokarmiini (E 132)

Titaanioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E

172) Punainen rautaoksidi

(E 172) Musta rautaoksidi

(E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Läpipainopakkaukset: Säilytä

alkuperäispakkauksessa. Purkit: Pidä muovipurkki

täiviä suljettuna.

### **6.5 Pakkaus tyyppi ja pakkaus koot**

Pahvikotelossa olevat läpipainopakkaukset (PVC/PE/PVDC/Alumiini), joissa on 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tai 200 säädellysti vapauttavaa kapselaa ja kerrannaispakkaukset, joissa on 200 (2 x 100) säädellysti vapauttavaa kapselaa.

HDPE-purkit, joissa on PP-turvasuljin: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tai 200 säädellysti vapauttavaa kapselaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mykn AB  
PL 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

20710

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.3.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.3.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.10.2020