

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tamsupli 0,4 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kapseli sisältää vaikuttavana aineena 0,4 mg tamsulosiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova

Kapselit ovat väriltään oransseja/oliivinvihreitä. Kapselit sisältävät valkoisia tai kellertäviä rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Otetaan suun kautta

Annostus

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan johdosta. Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Pediatriset potilaat

Tamsulosiinilla ei ole lapsille soveltuvaa käyttöaihetta.

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

Antotapa

Yksi kapseli kerran vuorokaudessa aamiaisen tai päivän ensimmäisen aterian jälkeen.

Kapseli tulee niellä kokonaisena eikä sitä saa murskata eikä pureskella, koska se voi vaikuttaa vaikuttavan aineen pitkäaikaiseen vapautumiseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, mukaan lukien sen aiheuttama angioedeema, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisemmin havaittu ortostaattinen hypotensio.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tamsulosiinin kuten muidenkin alfa₁-adrenoseptoriantagonistien käyttö voi hoidon aikana yksittäistapauksissa alentaa verenpainetta, mikä harvoissa tapauksissa voi aiheuttaa pyörtymisen. Ortostaattisen hypotension ensioireiden (pyörtäytyminen, heikotus) ilmaantuessa potilaan tulisi istuutua tai käydä makuulle kunnes oireet ovat hävinneet.

Ennen tamsulosiinihoidon aloittamista potilas on tutkittava tulee tutkia muiden mahdollisten samankaltaisia oireita kuin hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun aiheuttamien sairauksien poissulkemiseksi. Eturauhasen tutkitaan peräsuolen kautta ja tarvittaessa määritetään PSA (seerumin prostataspesifinen antigeeni) ennen hoitoa ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min), sillä valmisteen käytöstä näille potilaille ei ole kokemusta.

IFIS-oireyhtymää (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, pienen pupillin oireyhtymän muunnos) on havaittu kaihi- ja glaukoomaleikkausten yhteydessä joillakin tamsulosiinihoitoa saavilla tai sitä aiemmin saaneilla potilailla. Tämä oireyhtymä saattaa lisätä leikkauksen aikaisia tai sen jälkeisiä silmäkomplikaatioita.

On arveltu, että tamsulosiinihoidon lopettaminen 1–2 viikkoa ennen kaihi- tai glaukoomaleikkausta voisi auttaa, mutta toistaiseksi ei tiedetä varmasti, onko hoidon lopettamisesta hyötyä IFIS-oireyhtymää on raportoitu myös potilailla, jotka lopettivat tamsulosiinihoidon pitkän aikaa ennen kaihileikkausta.

Tamsulosiinihoidon aloittamista ei suositella kaihi- tai glaukoomaleikkaukseen tuleville potilaille.

Leikkaavan silmälääkärin ja leikkaustyöryhmän on varmistettava ennen kaihi- tai glaukoomaleikkausta, käyttääkö leikkaukseen tuleva potilas tai onko hän aiemmin käyttänyt tamsulosiinia ja huolehdittava asianmukaisista varotoimenpiteistä leikkauksen aikana ilmenevän IFIS-oireyhtymän varalta.

Tamsulosiinia ei saa käyttää yhdessä vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa potilailla, joilla on hitaaseen CYP2D6-metaboliaan liittyvä fenotyyppi.

Tamsulosiinia on käytettävä varoen yhdessä vahvojen ja keskivahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu, kun tamsulosiinia annettiin samanaikaisesti atenololin, enalapriilin tai teofylliinin kanssa. Samanaikainen simetidiinilääkitys nostaa ja furosemidilääkitys laskee tamsulosiinin plasmapitoisuutta, mutta koska tasot pysyvät normaalialueella, annostusta ei tarvitse muuttaa.

Diatsepaami, propranololi, trikloorimetiatsidi, kloorimadinoni, amitriptyliini, diklofenaakki, glibenklamidi, simvastatiini tai varfariini eivät ole *in vitro*-tutkimuksissa muuttaneet tamsulosiinin vapaata fraktiota ihmisplasmassa. Tamsulosiini ei myöskään muuta diatsepaamin, propranololin, trikloorimetiatsidin eikä kloorimadinonin vapaita fraktioita.

Diklofenaakki ja varfariini voivat kuitenkin nopeuttaa tamsulosiinin eliminaatiota.

Tamsulosiinihydrokloridin samanaikainen käyttö vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa saattaa lisätä altistusta tamsulosiinihydrokloridille. Ketokonatsolin (tunnettu vahva CYP 3A4:n estäjä) samanaikainen

käyttö suurensi tamsulosiinihydrokloridin kokonaisaltistuksen 2,8-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,2-kertaiseksi. Tamsulosiinihydrokloridia ei saa käyttää yhdistelmänä vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa potilailla, joilla on hitaaseen CYP2D6-metaboliaan liittyvä fenotyyppi.

Tamsulosiinihydrokloridia on käytettävä varoen yhdessä vahvojen ja keskivahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa.

Tamsulosiinihydrokloridin samanaikainen käyttö paroksetiin (vahva CYP2D6:n estäjä) kanssa suurensi tamsulosiinin huippupitoisuuden 1,3-kertaiseksi ja kokonaisaltistuksen 1,6-kertaiseksi, mutta tällä suurenemisella ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Toisen alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin samanaikainen anto voi aiheuttaa hypotensiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tamsulosiinia ei ole tarkoitettu naisille.

Lyhyt- ja pitkäkestoisissa kliinisissä tamsulosiinitutkimuksissa on havaittu ejakulaatiohäiriöitä. Ejakulaatiohäiriöitä, retrogradista ejakulaatiota ja ejakulaation epäonnistumisia on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että tamsulosiinia käytettäessä saattaa esiintyä heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hermosto	Heitehuimaus (1,3 %)	Päänsärky	Synkopee		
Silmät					Näön hämärtyminen, näkökyvyn heikentyminen
Sydän		Palpitaatiot			
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Riniitti			Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö		Ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu			Kuiva suu

Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma, kutina, nokkosihottuma	Angioedeema	Stevens-Johnsonin syndrooma	Erythema multiforme, kesivä ihotulehdus
Sukupuolielimet ja rinnat	Siemensyöksyn häiriöt, retrogradinen ejakulaatio, ejakulaation epäonnistuminen			Priapismi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia			

Tamsulosiinin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on todettu kaihi- ja glaukoomaleikkauksen aikana esiintyvän nk. pienen mustuaisen oireyhtymän (IFIS, Intraoperative Floppy Iris Syndrome) liittyvän tamsulosiinihoitoon (ks. myös kohta 4.4).

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus: Yllä lueteltujen häirtävien vaikutusten lisäksi eteisvärinää, muita rytmihäiriöitä, takykardiaa ja hengenahdistusta on raportoitu tamsulosiinin käytön yhteydessä. Koska nämä spontaanisti raportoidut vaikutukset ovat osa maailmanlaajuisia turvallisuusseuranta- ja haittojen yleisyyttä tai syy-yhteyttä tamsulosiiniin ei voida luotettavasti määrittää.

Epäillyistä häirtävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häirtävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häirtävistä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häirtävien vaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Tamsulosiinihydrokloridiyliannostus saattaa aiheuttaa vaikeaa verenpaineen laskua. Vaikeaa verenpaineen laskua on havaittu erisuuruisten yliannosten yhteydessä.

Hoito

Jos yliannostuksen yhteydessä ilmenee akuuttia verenpaineen laskua, tulee sydämen ja verenkiertoelimistön toimintaa tukea. Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys voidaan palauttaa normaalitasolle asettamalla potilas makuulle. Mikäli tämä ei auta, voidaan käyttää plasmatilavuuden lisääjiä ja tarvittaessa vasopressoreita. Munuaisten toimintaa tulee seurata ja ryhtyä yleisiin elintoimintoihin ylläpitäviin toimenpiteisiin.

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 aktiivihäilyä ja osmoottista laksatiivia, kuten natriumsulfaattia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergisiä alfareseptoreja salpaavat lääkeaineet. ATC-koodi: G04CA02. Valmistetta käytetään yksinomaan eturauhaseen liittyvien sairauksien hoitoon.

Vaikutusmekanismi

Tamsulosiini sitoutuu selektiivisesti ja kompetitiivisesti postsynaptisiin alfa₁-adrenoreseptoreihin, erityisesti alfa_{1A} ja alfa_{1D}-alatyyppeihin. Se rentouttaa eturauhasen ja virtsaputken sileää lihaksistoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tamsulosiini lisää virtsan maksimivirtausnopeutta. Se helpottaa obstruktiota rentouttamalla eturauhasen ja virtsaputken sileää lihaksistoa, jolloin tyhjennysoireet paranevat.

Se parantaa myös kerääntymisoireita, joissa virtsarakon epästabiiliteetilla on tärkeä osuus. Nämä vaikutukset kerääntymis- ja tyhjennysoireisiin pysyvät pitkäaikaisen hoidon aikana. Leikkauksen tai katroinnin tarve siirtyy merkittävästi.

Alfa₁-adrenoreseptoriantagonistit voivat alentaa verenpainetta alentamalla perifeeristä vastusta. Kliinisesti merkittävää verenpaineen alentumista ei havaittu tamsulosiinitutkimusten aikana.

Pediatriset potilaat

Neuropaattisesta rakosta kärsiville lapsille tehtiin kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa tutkittiin eri annostasoja. Yhteensä 161 lasta (jotka olivat 2-16 vuoden ikäisiä) satunnaistettiin ja hoidettiin yhdellä kolmesta tamsulosiiniannoksista (pieni [0,001- 0,002 mg/kg], keski-suuri [0,002 – 0,004 mg/kg] ja suuri [0,004–0,008 mg/kg]) tai lumelääkkeellä. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden määrä, joiden detrusor-lihaksen sulkupaine (Leak Point Pressure, LPP) laski arvoon alle 40 cm H₂O kahden samana päivänä suoritetun mittauksen perusteella. Toissijaiset päätetapahtumat olivat: mitattu ja prosenttimääräinen muutos detrusor-lihaksen sulkupaineessa, hydronefroosin ja virtsanjohtimen nestelaajentuman parantuminen tai stabilointi sekä katetrisointipäiväkirjojen mukainen muutos katetrisoimalla saadun virtsan määrässä ja kasteluiden lukumäärässä. Ensisijaisissa tai toissijaisissa päätetapahtumissa ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa lumelääkkeen ja minkään tamsulosiini-ryhmän välillä. Annosvasteisuutta ei todettu millään annostasolla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tamsulosiini imeytyy suolistosta ja sen biologinen hyötyosuus on lähes täydellinen. Ennen valmisteen ottoa nautittu ateria hidastaa tamsulosiinin imeytymistä. Tasaista imeytymistä voidaan edistää sillä, että potilas ottaa tamsulosiinia aina saman aterian jälkeen.

Tamsulosiinin farmakokinetiikka on lineaarista.

Aterian jälkeen otetun tamsulosiinin kerta-annoksen jälkeen, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 6 tunnin kuluttua. Vakaassa tilassa, joka saavutetaan viidenteen päivään mennessä, toistuvan annostelun jälkeen, huippupitoisuus on potilailla noin kaksi kolmasosaa korkeampi kuin kerta-annoksen

jälkeen. Vaikka tämä todettiin iäkkäillä potilailla, sama tulos on odotettavissa myös nuoremmilla potilailla.

Plasma pitoisuuksissa on huomattavia potilaiden välisiä vaihteluja sekä kerta-annoksen että toistuvan annostelun jälkeen.

Jakautuminen

Tamsulosiini sitoutuu 99-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on pieni (n. 0,2 l/kg).

Biotransformaatio

Tamsulosiinilla ensikierron vaikutus on vähäinen, ja se metaboloituu hitaasti. Suurin osa tamsulosiinista on plasmassa muuttumattomassa muodossa. Se metaboloituu maksassa.

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin tamsulosiinilla olevan tuskin mitään maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivaa vaikutusta.

Yksikään metaboliiteista ei ole aktiivisempi kuin kanta-aine.

Eliminaatio

Tamsulosiini ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan, noin 9 % annoksesta erittyy muuttumattomana vaikuttavana lääkeaineena.

Aterian jälkeen annetun tamsulosiinin kerta-annoksen laskettu eliminoitumisen puoliintumisaika potilailla on noin 10 tuntia ja vakaassa tilassa noin 13 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen ja toistuvan annon toksisuustutkimuksia on tehty hiirillä, rotilla ja koirilla. Sen lisäksi lisääntymistä koskevia toksisuustutkimuksia on tehty rotilla, karsinogeenisuustutkimuksia hiirillä ja rotilla, sekä genotoksisuutta on tutkittu *in vivo* ja *in vitro*.

Yleinen toksisuusprofiili suurilla tamsulosiiniannoksilla vastaa alfa₁-adrenoseptoriagonistien tunnettua farmakologista vaikutusta.

Koirilla hyvin suuret annostasot aiheuttivat EKG-muutoksia. Tätä vastetta ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkittävänä.

Tamsulosiinilla ei todettu olevan merkittäviä genotoksisia ominaisuuksia.

Naarasrotilla ja -hiirillä on raportoitu rintarauhasten proliferatiivisten muutosten lisääntynyttä esiintymistä. Näitä löydöksiä, jotka todennäköisesti johtuvat hyperprolaktinemiasta ja jotka esiintyivät vain suurilla annoksilla annettaessa, pidetään merkityksettöminä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri

Polysorbaatti 80

Natriumlauryylisulfaatti

Trietyylisitraatti
Talkki

Kapselikuori

Liivate
Indigokarmiini (E 132)
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PE/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaus pahvikotelossa ja HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen PP-suljin. Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tai 200 säädellysti vapauttavaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Synthon BV, Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20746

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.03.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.03.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.08.2015