

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamsulosine HCl Sandoz retard tablet 0,4 mg, filmomhulde tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet met verlengde afgifte bevat 0,4 mg tamsulosinehydrochloride overeenkomend met 0,367 mg tamsulosine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet met verlengde afgifte bevat 17,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet met verlengde afgifte.

Bruine, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met de markering "0,4" aan de ene kant en "SZ" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lage urinewegsymptomen (LUTS) gerelateerd aan benigne prostaathyperplasie (BPH).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Eén tablet per dag, deze kan onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

Wijze van toediening:

Oraal gebruik.

De tablet dient in zijn geheel te worden ingeslikt en mag niet fijn gemaakt of gekauwd worden omdat dit de verlengde afgifte van het actieve bestanddeel kan beïnvloeden.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie: bij nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig.

Leverinsufficiëntie: bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig (zie ook rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tamsulosine bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid (waaronder geneesmiddel-geïnduceerd angio-oedeem) voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Orthostatische hypotensie in de anamnese.

Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net als bij andere alfa-1-blokkers kan het gebruik van tamsulosine soms de bloeddruk verlagen; wat in zeldzame gevallen flauwvallen kan veroorzaken. Bij de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakte) moet de patiënt gaan zitten of liggen tot de symptomen verdwenen zijn.

De patiënt dient voor aanvang van de behandeling met tamsulosine onderzocht te worden om de aanwezigheid van andere aandoeningen die dezelfde symptomen kunnen veroorzaken als BPH uit te sluiten. Rectaal toucher en, indien nodig, bepaling van het prostaat-specifiek antigeen (PSA) dienen voor aanvang van de behandeling en periodiek daarna plaats te vinden.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <10 ml/min), omdat deze patiënten niet zijn bestudeerd.

Het “Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS, een variant van het kleine-pupilsyndroom) is waargenomen tijdens cataract- en glaucoomchirurgie bij een aantal patiënten die behandeld werden of geweest waren met tamsulosine. IFIS kan leiden tot complicaties bij de procedure. Het introduceren van een behandeling met tamsulosine bij patiënten voor wie cataract- of glaucoomchirurgie gepland staat, wordt afgeraden.

Er zijn anekdotische meldingen dat het staken van het gebruik van tamsulosine 1-2 weken voorafgaand aan de cataract- of glaucoomoperatie zinvol is, maar het voordeel van stopzetting van de behandeling is nog niet vastgesteld. IFIS is ook gemeld bij patiënten die de behandeling met tamsulosine gedurende een langere periode voorafgaand aan de operatie hadden gestopt.

Bij het preoperatieve onderzoek dienen chirurgen en oogheekundige teams vast te stellen of patiënten die cataract of glaucoomchirurgie moeten ondergaan, met tamsulosine worden behandeld of daarmee in het verleden zijn behandeld, om zich ervan te verzekeren dat de juiste voorzorgsmaatregelen zijn genomen om IFIS tijdens de operatie te kunnen ondervangen.

Tamsulosine mag niet gelijktijdig worden gegeven met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een CYP2D6 langzame metaboliseerder fenotype.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling van tamsulosine met sterke en matige CYP3A4 remmers (zie rubriek 4.5).

Tamsulosine HCl Sandoz retard tablet 0,4 mg bevat lactose en natrium

Tamsulosine filmomhulde tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen.

Er zijn geen interacties waargenomen wanneer tamsulosine gelijktijdig met atenolol, enalapril of theofylline werd toegediend. Gelijktijdig gebruik van cimetidine veroorzaakt een stijging van de plasmaconcentraties van tamsulosine terwijl deze dalen met furosemide, maar omdat de concentraties binnen de normale grenzen blijven, is geen aanpassing van de dosering nodig.

Diazepam, propranolol, trichloormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine en warfarine veranderen de vrije fractie van tamsulosine in vitro in humaan plasma niet; tamsulosine verandert de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichloormethiazide en chloormadinon in vitro in plasma niet.

Diclofenac en warfarine kunnen echter de eliminatie van tamsulosine versnellen.

Gelijktijdige toediening van tamsulosine met sterke CYP3A4-remmers kan leiden tot een toegenomen blootstelling aan tamsulosine. Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een bekende sterke CYP3A4-remitter) resulteerde in een toename van de AUC en C_{max} van tamsulosine met respectievelijk factor 2,8 en 2,2. Tamsulosine mag niet gelijktijdig worden gegeven met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een CYP2D6 langzame metaboliseerder fenotype.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling van tamsulosine met sterke en matige CYP3A4 remmers.

Gelijktijdige toediening van tamsulosine met paroxetine, een sterke CYP2D6-remitter, resulteerde in een toename van de AUC en C_{max} van tamsulosine met respectievelijk factor van 1,3 en 1,6; maar deze verhogingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Er is een theoretisch risico op een verhoogd hypotensief effect bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen, waaronder anaesthetica en andere alfa-1-adrenoceptorantagonisten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tamsulosine is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Ejaculatie stoornissen zijn waargenomen bij korte en lange termijn klinische studies met tamsulosine. Ejaculatie stoornissen, retrograde ejaculatie en ejaculatie mislukking zijn gemeld in de post marketingfase.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen er echter rekening mee te houden dat slaperigheid, wazig zicht, duizeligheid en flauwvallen kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Tamsulosine tabletten met verlengde afgifte zijn geëvalueerd in twee dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken. De bijwerkingen waren meestal mild van aard en de incidentie was over het algemeen laag.

Abnormale ejaculatie was de meest gemelde bijwerking en trad op bij ongeveer 2% van de patiënten.

Mogelijke bijwerkingen die zijn gemeld bij tamsulosine tabletten met verlengde afgifte of een andere tamsulosineformulering zijn:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$) waaronder geïsoleerde gevallen, Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid (1,3 %)

Soms: hoofdpijn

Zelden: syncope

Oogaandoeningen

Niet bekend: wazig zicht*, visus stoornissen*

Hartaandoeningen

Soms: palpaties

Bloedvataandoeningen

Soms: orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: rhinitis

Niet bekend: epitaxis*

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: misselijkheid, braken, constipatie, diarree

Niet bekend: droge mond*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag, jeuk, urticaria

Zelden: angio-oedeem

Zeer zelden: Stevens-Johnsonsyndroom

Niet bekend: erythema multiforme*, exfoliatieve dermatitis*

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: ejaculatiestoornissen inclusief retrograde ejaculatie en ejaculatie mislukking

Zeer zelden: priapisme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: asthenie

* Postmarketing waargenomen.

Net als bij andere alfablokkers kunnen slaperigheid, wazig zicht, droge mond en oedeem optreden.

Uit post-marketinggegevens is gebleken dat het optreden van een situatie met een kleine pupil, bekend als Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS), tijdens cataract- en glaucoomchirurgie in verband is gebracht met behandeling met tamsulosine (zie ook rubriek 4.4).

Post-marketing ervaring: in aanvulling op de bijwerkingen die hierboven zijn vermeld, zijn atriumfibrilleren, aritmie, tachycardie en dyspnoe gemeld in verband met tamsulosine-gebruik. Omdat deze spontaan gemelde bijwerkingen verkregen zijn uit wereldwijde post-marketing ervaring, kan de frequentie van de bijwerkingen en de rol van tamsulosine bij de veroorzaking ervan niet betrouwbaar worden vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met tamsulosinehydrochloride kan potentieel leiden tot ernstige hypotensieve effecten. Ernstige hypotensieve effecten zijn waargenomen bij verschillende mate van overdosering.

Behandeling

In geval van acute hypotensie optredend na overdosering dient cardiovasculaire ondersteuning te worden gegeven. Wanneer de patiënt gaat liggen, kan de bloeddruk zich herstellen en de hartslag weer normaal worden. Als dit niet voldoende helpt, kunnen volumevergroters toegediend worden en, indien nodig, vasopressoren. De nierfunctie moet gecontroleerd worden en er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen. Het is onwaarschijnlijk dat nierdialyse helpt, omdat tamsulosine zeer sterk aan plasma-eiwitten gebonden wordt.

Maatregelen ter vermindering van absorptie, zoals het opwekken van braken, kunnen worden genomen. Als grote hoeveelheden van het geneesmiddel zijn ingenomen, kan maagspoeling uitgevoerd worden en kunnen geactiveerde kool en een osmotisch laxans, bijvoorbeeld natriumsulfaat, gegeven worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Alfa-adrenoreceptorantagonisten.

ATC-code: G04CA02. Preparaten voor de exclusieve behandeling van prostaataandoeningen.

Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan de postsynaptische alfa-1-receptoren, met name aan subtype alfa-1A. Dit veroorzaakt een relaxatie van de gladde spieren in de prostaat, waardoor de spanning vermindert.

Farmacodynamische effecten

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroomsnelheid door de spanning van glad spierweefsel in de prostaat en urethra te verminderen, waardoor de obstructie vermindert.

Het verbetert ook het complex van irritatieve en obstructieve symptomen waarbij instabiliteit van de blaas en spanning van de gladde spieren in de lage urinewegen een belangrijke rol spelen.

Alfa-1-blokkers kunnen de bloeddruk reduceren door het verlagen van de perifere weerstand. Tijdens studies met tamsulosine werd geen klinisch significante reductie van de bloeddruk waargenomen.

Pediatrische patiënten

Er is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dose-rangings studie uitgevoerd bij kinderen met neuropathische blaas. In totaal werden 161 kinderen (in de leeftijd van 2 tot 16 jaar) gerandomiseerd en behandeld met 1 van de volgende 3 doseringsniveaus van tamsulosine (laag [0,001 tot 0,002 mg/kg], medium [0,002 tot 0,004 mg/kg] en hoog [0,004 tot 0,008 mg/kg]) of placebo. Het primair eindpunt was het aantal patiënten waarbij de detrusor leak point pressure (LLP) verlaagd was tot <40 cm H₂O, gebaseerd op twee evaluaties op dezelfde dag. Secundaire eindpunten waren: absolute en procentuele verandering van detrusor leak point pressure ten opzichte van baseline, verbetering of stabilisatie van hydronefrose en hydro-ureter, verandering van urinevolumes verkregen door katheterisatie en het aantal keren nat op het moment van katheterisatie zoals vastgelegd in katheterisatie-dagboeken. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de placebo-groep en de groepen behandeld met een van de drie doseringen tamsulosine voor zowel het primair eindpunt als de secundaire eindpunten. Voor geen van de doseringsniveaus werd een dosisrespons waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tamsulosine toegediend als een tablet met verlengde afgifte wordt uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd en de biologische beschikbaarheid is ongeveer 55-59%. De vrijgifte is langzaam en gelijkmatig over het hele pH-bereik in het maagdarmkanaal en vertoont weinig variatie over 24 uur. De snelheid en mate van absorptie van tamsulosine toegediend als een tablet met verlengde afgifte worden niet beïnvloed door voedsel.

Tamsulosine heeft een lineaire kinetiek.

Na een enkele dosis tamsulosine op de nuchtere maag worden maximale plasmaconcentraties van tamsulosine bereikt na een mediane periode van 6 uur. Bij steady state, die bij meervoudige dosering op de vierde dag bereikt wordt, zijn de plasmaspiegels van tamsulosine zowel nuchter als na een maaltijd maximaal na 4-6 uur. De maximale plasmaspiegels stijgen van ongeveer 6 ng/ml na de eerste dosis tot 11 ng/ml bij steady state.

Ten gevolge van de verlengde afgifte van de tablet bedraagt de dalconcentratie van tamsulosine in plasma zowel nuchter als na een maaltijd 40% van de piekplasmaconcentratie.

Er bestaat een aanzienlijke variatie in tamsulosine plasmaconcentraties tussen patiënten, zowel na een enkele dosis als na meerdere doses.

Distributie

Tamsulosine wordt bij mannelijke patiënten voor meer dan 99% gebonden aan plasmaproteïnen en het distributievolume is klein (ongeveer 0,2 l/kg).

Biotransformatie

Tamsulosine heeft een laag "first pass" effect, omdat het langzaam gemetaboliseerd wordt. Tamsulosine bevindt zich voornamelijk in onveranderde vorm in het plasma. Metabolisme vindt plaats in de lever. Bij ratten werd er nauwelijks inductie van microsomale leverenzymen waargenomen door tamsulosine.

Geen van de metabolieten is actiever dan het oorspronkelijke product.

Eliminatie

Tamsulosine en zijn metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden. De hoeveelheid die onveranderd wordt uitgescheiden, wordt geschat op ongeveer 4-6% van de dosis, toegediend als een tablet met verlengde afgifte.

Na een enkelvoudige dosis tamsulosine en bij steady state zijn eliminatiehalfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 19 en 15 uur gemeten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit na enkelvoudige en herhaalde toediening is bij muizen, ratten en honden onderzocht. Daarnaast is er ook een studie naar de reproductietoxiciteit uitgevoerd bij ratten, carcinogeniteit bij muizen en ratten en genotoxiciteit *in vivo* en *in vitro*.

Het algemene toxiciteitsprofiel van tamsulosine, zoals dit gezien werd na toediening van hoge doseringen, komt overeen met de bekende farmacologische werking van alfa-adrenerge antagonisten. Na toediening van zeer hoge doses aan honden werden veranderingen in het ECG waargenomen. Van dit effect wordt echter aangenomen dat het niet klinisch relevant is. Tamsulosine vertoonde geen relevante genotoxische eigenschappen.

Bij vrouwelijke ratten en muizen is een toegenomen incidentie gezien van proliferatieve veranderingen van de borstklieren. Dit effect, dat alleen voorkomt bij hoge doseringen en waarschijnlijk verband houdt met hyperprolactinemie, wordt als klinisch niet-relevant beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydraat
Polyethyleenoxide
Butylhydroxytolueen
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide.

Tabletomhulling:

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Chinoline geel (bevat natrium) (E104)
Karmijn (E120)
Zwart ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium//aluminium blister

Verpakkingsgrootten:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 80, 90 100 en 200 filmomhulde tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 103584

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 23 juni 2011

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 8 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024