

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamsulosine HCl Krka 0,4 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte, ronde tabletten zonder breuklijn met een diameter van 9 mm, met de inscriptie “T9SL” op de ene zijde en “0.4” op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Eén tablet per dag.

Tamsulosine kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Bij nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig.

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

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Tamsulosine HCl Krka bij kinderen.

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

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet dient heel ingeslikt te worden en niet fijn gemaakt of gekauwd te worden, omdat hierdoor de verlengde afgifte van het werkzame bestanddeel wordt aangetast.

### 4.3 Contra-indicaties

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, inclusief geneesmiddel-geïnduceerd angio-oedeem, 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

Zoals bij andere  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonisten kan bij het gebruik van tamsulosine in individuele gevallen een bloeddrukdaling optreden; als gevolg hiervan kan in zeldzame gevallen syncope ontstaan. Bij de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakte) moet de patiënt gaan liggen of zitten totdat de symptomen verdwenen zijn.

Voordat behandeling met tamsulosine begint, dient de patiënt onderzocht te worden om andere aandoeningen die dezelfde symptomen veroorzaken, zoals benigne prostaathyperplasie, uit te sluiten. Rectaal toucher en, indien nodig, bepaling van het prostaat-specifiek antigeen (PSA) dienen vóór 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 niet zijn bestudeerd.

Het 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van het kleine pupil syndroom) is waargenomen tijdens cataract- en glaucoomchirurgie bij een aantal patiënten onder behandeling met tamsulosine, of die daarmee voorheen waren behandeld. IFIS verhoogt tijdens en na de operatie het risico op oogcomplicaties.

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 en de duur van stopzetting van de behandeling voorafgaand aan cataractchirurgie zijn nog niet vastgesteld. IFIS is ook gemeld bij patiënten die langer van tevoren gestopt zijn met tamsulosine voorafgaand aan chirurgie.

Het instellen van behandeling met tamsulosine bij patiënten voor wie cataract- of glaucoomchirurgie gepland staat, wordt niet aangeraden.

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 voorheen waren behandeld, om zich ervan te verzekeren dat de juiste voorzorgsmaatregelen zijn genomen om IFIS tijdens de operatie te kunnen ondervangen.

Tamsulosinehydrochloride mag niet worden gebruikt in combinatie met sterke CYP3A4 remmers bij patiënten die slechte metabolisierders van het CYP2D6 fenotype zijn.

Tamsulosinehydrochloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met sterke en matige remmers van CYP3A4 (zie rubriek 4.5).

Het is mogelijk dat een restant van de tablet in de ontlasting wordt waargenomen.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Er zijn geen interacties waargenomen als tamsulosine gelijktijdig met atenolol, enalapril, of theofylline werd gegeven.

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

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 vereist.

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 de eliminatiesnelheid van tamsulosine verhogen.

Gelijktijdige toediening van tamsulosine hydrochloride met sterke remmers van CYP3A4 kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan tamsulosine hydrochloride. Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een bekende CYP3A4 remmer) leidde tot een respectievelijk 2,8 en 2,2-voudige verhoging van de AUC en C<sub>max</sub> van tamsulosine hydrochloride.

Tamsulosine hydrochloride mag niet worden gebruikt in combinatie met sterke CYP3A4 remmers bij patiënten die slechte metaboliseerders van het CYP2D6 fenotype zijn.

Tamsulosine hydrochloride moet met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met sterke en matige remmers van CYP3A4.

Gelijktijdige toediening van tamsulosine hydrochloride met paroxetine, een sterke remmer van CYP2D6, leidde tot een respectievelijk 1,3 en 1,6-voudige verhoging van de AUC en C<sub>max</sub> van tamsulosine hydrochloride. Deze verhogingen worden echter niet als klinisch relevant beschouwd.

Gelijktijdige toediening van andere  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonisten zou kunnen leiden tot hypotensieve effecten.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tamsulosine HCl Krka 0,4 mg is gecontra-indiceerd voor gebruik door vrouwen.

Ejaculatiestoornissen zijn vastgesteld in korte- en langetermijn klinische studies met tamsulosine. Voorvallen van ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie en ejaculatiefalen zijn gerapporteerd in de postmarketing fase.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter rekening te houden met de mogelijkheid van het optreden van duizeligheid.

#### 4.8 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MeDRA	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10,000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid (1,3%)	Hoofdpijn	Syncope		

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

Oogaandoeningen					Wazig zien <sup>*</sup> , visusstoornissen <sup>*</sup>
Hartaandoeningen		Palpitaties			
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastenumaandoeningen		Rinitis			Epistaxis <sup>*</sup>
Maagdarmstelselaandoeningen		Constipatie, diarree, misselijkheid, braken			Droge mond <sup>*</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, jeuk, urticaria	Angio-oedeem	Stevens-Johnson syndroom	Erythema multiforme <sup>*</sup> , exfoliatieve dermatitis <sup>*</sup>
Voortplantingsstelsel- En borstaandoeningen	Abnormale ejaculatie, inclusief retrograde ejaculatie en falen ejaculatie			Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie			

<sup>\*</sup>Geobserveerd postmarketing

In postmarketing onderzoek is het optreden van een kleine pupil situatie, bekend als het Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom, gedurende cataract- en glaucoomchirurgie in verband gebracht met behandeling met tamsulosine (zie rubriek 4.4).

Postmarketing-ervaring: naast de hierboven vermelde bijwerkingen zijn atriumfibrilleren, aritmie, tachycardie en dyspneu gemeld in associatie met het gebruik van tamsulosine. Aangezien deze spontaan gerapporteerde effecten uit wereldwijde postmarketing ervaring naar voren komen, kan de frequentie van de effecten en de rol van tamsulosine hierbij 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Overdosering met tamsulosine hydrochloride 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

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

normaal worden. Indien dit niet helpt, kunnen volumevergroeters toegediend worden en, indien nodig, vasopressoren worden gebruikt. De nierfunctie moet gecontroleerd worden en er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen.

Het is onwaarschijnlijk dat dialyse helpt, omdat tamsulosine zeer sterk aan plasma-eiwitten wordt gebonden.

Maatregelen ter vermindering van de absorptie, zoals het opwekken van braken, of, bij grote hoeveelheden, maagspoelen, het toedienen van geactiveerde kool en een osmotisch laxans bijv. natriumsulfaat, kunnen worden genomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten voor de exclusieve behandeling van prostaataandoeningen,  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonist; ATC-code: G04CA02.

#### *Werkingsmechanisme*

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan de postsynaptische  $\alpha_1$ -receptoren, met name aan subtype  $\alpha_{1A}$  en  $\alpha_{1D}$ . Dit veroorzaakt een relaxatie van de gladde spieren in de prostaat en de urethra.

#### *Farmacodynamische effecten*

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroomsnelheid. Het verlicht de obstructie door de spanning van glad spierweefsel in de prostaat en urethra te verminderen, waardoor het complex van ledigingsklachten verbetert.

Het verbetert ook het complex van vullingsklachten, waarbij instabiliteit van de blaas een belangrijke rol speelt.

Dit effect op de vullings- en ledigingsklachten wordt behouden gedurende langdurige therapie. De noodzaak voor operatief ingrijpen of catheterisatie wordt significant uitgesteld.

$\alpha_1$ -adrenoceptor antagonist kunnen via vermindering van de perifere weerstand bloeddrukdaling veroorzaken. Tijdens klinisch onderzoek met tamsulosine is geen klinisch relevante daling van de bloeddruk waargenomen.

#### Pediatrie patiënten

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerde dosis-respons studie werd uitgevoerd bij kinderen met neuropathische blaas. Een totaal van 161 kinderen (met een leeftijd van 2 tot 16 jaar) werd gerandomiseerd en behandeld met 1 van de 3 tamsulosine doseringen (laag [0,001 tot 0,002 mg/kg], gemiddeld [0,002 tot 0,004 mg/kg] en hoog [0,004 tot 0,008 mg/kg]) of placebo. Als primair eindpunt werd een respons gedefinieerd van patiënten bij wie de detrusor leak point pressure (LPP) afnam tot <40 cm H<sub>2</sub>O, gebaseerd op twee metingen op dezelfde dag.

Secundaire eindpunten waren: werkelijke en procentuele veranderingen t.o.v. baseline in de detrusor leak point pressure; verbetering of stabilisatie van de hydronefrose en hydro-ureter; door katheterisatie verkregen verandering in de urinehoeveelheid, en aantal keren nat op het moment van katheterisatie zoals bijgehouden in logboek en/of dossier. Voor zowel het primaire als het secundaire eindpunt werden geen statistisch significante verschillen aangetroffen tussen de placebogroep en elk van de 3 doseringsgroepen van tamsulosine. Voor geen van de doseringen werd een effect waargenomen.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### *Absorptie*

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

Tamsulosine HCl Krka 0,4 mg is een tablet met verlengde afgifte die consistente langzame afgifte van tamsulosine handhaaft, resulterend in adequate blootstelling met weinig fluctuatie gedurende 24 uren.

Tamsulosine toegediend als Tamsulosine HCl Krka 0,4 mg wordt vanuit de darm geabsorbeerd. In nuchtere toestand, wordt naar schatting ongeveer 57% van de toegediende dosis geabsorbeerd. De snelheid en mate van absorptie van tamsulosine toegediend als Tamsulosine HCl Krka 0,4 mg worden niet beïnvloed door voedsel met een laag vetgehalte. De mate van absorptie is verhoogd met 64% en 149% (respectievelijk AUC en  $C_{max}$ ) door een vetrijke maaltijd vergeleken met nuchter.

Tamsulosine vertoont lineaire farmacokinetiek.

Na een enkelvoudige dosis tamsulosine zonder voedsel wordt de piekplasmaconcentratie van tamsulosine na 6 uren bereikt (mediane waarde).

In steady state, hetgeen wordt bereikt op dag 4 bij herhaalde toediening, wordt de piekplasmaconcentratie van tamsulosine na 4-6 uren bereikt, zowel zonder als met voedsel. De piekplasmaconcentraties nemen toe van ongeveer 6 ng/ml na de eerste dosis tot 11 ng/ml in steady state.

Tengevolge van de verlengde afgifte van Tamsulosine HCl Krka 0,4 mg bedraagt de dalconcentratie van tamsulosine in plasma zowel zonder als met voedsel 40% van de piekplasmaconcentratie.

Er bestaat een aanzienlijke variatie in plasmaconcentraties tussen patiënten, zowel na enkelvoudige als herhaalde dosering.

#### *Distributie*

Tamsulosine wordt bij de mens voor ongeveer 99% aan plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume is klein (ongeveer 0,2 l/kg).

#### *Biotransformatie*

Doordat tamsulosine traag wordt gemetaboliseerd, ondervindt het slechts een gering 'first pass effect'. Tamsulosine komt voornamelijk in onveranderde vorm voor in het plasma. Metabolisme vindt plaats in de lever.

Bij ratten werd nauwelijks of geen inductie van microsomale leverenzymen waargenomen door tamsulosine.

*In vitro* resultaten suggereren dat CYP3A4 en ook CYP2D6 betrokken zijn bij het metabolisme, met mogelijk kleine bijdragen aan het metabolisme van tamsulosinehydrochloride door andere CYP-isozyemen. Remming van CYP3A4- en CYP2D6-metaboliserende enzymen kan leiden tot verhoogde blootstelling aan tamsulosinehydrochloride (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Geen van de metabolieten is actiever dan het oorspronkelijke geneesmiddel.

#### *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 Tamsulosine HCl Krka 0,4 mg.

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxiciteitstudies met enkelvoudige en herhaalde toediening zijn uitgevoerd in muizen, ratten en honden. Daarnaast zijn reproductiestudies uitgevoerd in ratten en carcinogeniteitstudies in muizen en ratten. Genotoxiciteit werd bestudeerd *in vivo* en *in vitro*.

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

Het algemene veiligheidsprofiel van tamsulosine, zoals dat gezien wordt na toediening van hoge doseringen, komt overeen met de bekende farmacologische werking van  $\alpha$ -adrenoceptor blokkerende stoffen.

Na toediening van zeer hoge doses aan honden worden veranderingen op het ECG waargenomen. Dit effect is niet klinisch relevant. Tamsulosine vertoont geen relevante genotoxische eigenschappen.

Bij vrouwelijke ratten en muizen is een toegenomen incidentie gezien van proliferatieve veranderingen van de mammae. Dit effect, dat alleen voorkomt bij hoge doseringen en waarschijnlijk door hyperprolactinaemie gemedieerd wordt, wordt als niet relevant beschouwd.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### *Binnenste kern*

Hypromellose  
Microkristallijne cellulose  
Carbomeer  
Watervrij colloïdaal silica  
IJzeroxide rood (E172)  
Magnesiumstearaat

#### *Buitenzijden tablet*

Microkristallijne cellulose  
Hypromellose  
Carbomeer  
Watervrij colloïdaal silica  
Magnesiumstearaat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen tegen licht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (PVC/PVDC//Al): 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tabletten in een doosje.  
Blisterverpakking (PVC/Aclar//Al): 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tabletten in een doosje.  
Blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al): 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tabletten in een doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

Geen bijzondere vereisten.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

RVG 106166

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2011

Datum van laatste verlenging: 31 maart 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2: 27 oktober 2019