

---

**1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Protam 0,4 mg, tabletten met verlengde afgifte

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,400 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.

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 populatie*

De veiligheid en werkzaamheid van tamsulosine in kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. De beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van tamsulosine bij kinderen.

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**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, inclusief geneesmiddelgeïnduceerd 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 antagonist 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 glaucoomoperaties bij een aantal patiënten onder behandeling met tamsulosine, of die daarmee voorheen waren behandeld. IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen.

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 is nog niet vastgesteld. IFIS is ook gemeld bij patiënten die de behandeling met tamsulosine gestopt hadden voor een langere periode voorafgaand aan de operatie.

Het instellen van tamsulosinehydrochloride therapie bij patiënten voor wie cataract- of glaucoomoperatie gepland staat, wordt niet aangeraden.

Bij het preoperatieve onderzoek, dienen chirurgen en oogheelkundige teams vast te stellen of patiënten die een operatieve behandeling van of glaucoom 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 gelijktijdig worden gegeven met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een CYP2D6 langzame metaboliseerder fenotype.

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

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 echter de eliminatie van tamsulosine versnellen.

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met sterke CYP3A4-remmers kan leiden tot een toegenomen blootstelling aan tamsulosinehydrochloride. Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een bekende sterke CYP3A4-remmer) resulteerde in een toename van de AUC en C<sub>max</sub> van tamsulosinehydrochloride met respectievelijk factor 2,8 en 2,2. Tamsulosinehydrochloride mag niet gelijktijdig worden gegeven met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een CYP2D6 langzame metaboliseerder fenotype.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling van tamsulosinehydrochloride met sterke en matige CYP3A4 remmers. Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, resulteerde in een toename van de AUC en C<sub>max</sub> van tamsulosine met respectievelijk factor van 1,3 en 1,6; maar deze verhogingen worden 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**

Tamsulosineis niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Ejaculatiestoornissen zijn waargenomen bij korte- en lange termijn klinische studies met tamsulosine. In de postmarketing fase zijn gevallen van ejaculatiestoornis, retrograde ejaculatie en anejaculatie gemeld.

#### 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 MedDRA	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10,000$ tot $< 1/1000$ )	Ze er Zelden ( $< 1/10,000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid (1,3%)	Hoofdpijn.	Syncope		
Hartaandoeningen		Palpitaties			
Oogaandoeningen					Wazig zien, visuele stoornissen
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rhinitis			Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen		Obstipatie, diarree, misselijkheid, braken			Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, jeuk, urticaria	Angio-oedeem	Stevens-Johnson syndroom	Erythema multiforme Exfoliatieve dermatitis*
Voortplantingsstelsel- En borstaandoeningen	Ejaculatiestoornis waaronder retrograde			Priapisme	

	ejaculatie en anejaculatie					
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Asthenie				

Postmarketing is het tijdens cataract- en glaucoomoperaties zich voordoen van een kleine pupil situatie, bekend als Intra-operative Floppy Iris Syndrome (IFIS), in verband gebracht met behandeling met tamsulosine (Zie ook 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. Zie: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

##### **Symptomen**

Overdosering met tamsulosinehydrochloride kan mogelijk resulteren in ernstige hypotensieve effecten. Ernstige hypotensieve effecten zijn waargenomen op verschillende niveaus van overdosering.

##### **Behandeling**

Bij 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. 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 groep: Preparaten voor de exclusieve behandeling van Prostaataandoeningen,  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonisten. ATC code: G04C A02.

#### *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 antagonisten kunnen via vermindering van de perifere weerstand bloeddruk daling 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 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. Deze bevindingen werden bevestigd door aanvullende verkennende analyses in subgroepen (bijv. leeftijd, anticholinerge toepassing, gewicht, geografische regio's). Voor geen van de doseringen werd een effect waargenomen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Protam 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 Protam 0,4 mg wordt vanuit de darm geabsorbeerd. Van de toegediende dosis wordt naar schatting 57% opgenomen.

De snelheid en mate van absorptie van tamsulosine toegediend als Protam 0,4 mg worden niet beïnvloed door voedsel.

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 piek-plasmaconcentraties nemen toe van ongeveer 6 ng/ml na de eerste dosis tot 11 ng/ml in steady state.

Tengevolge van de verlengde afgifte van Protam 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.

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 Protam 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**

Toxiciteitsstudies 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*.

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

*Buitenzidentablet*

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 originele verpakking ter bescherming tegen licht

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC: Al blisterverpakking, bevattende 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98,100 tabletten.

---

PVC/Aclar: Al blisterverpakking, bevattende 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98,100 tabletten.

oPA/Al/PVC/Al blisterverpakking, bevattende 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98,100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Synthon BV  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen  
Nederland

#### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 106170

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2011  
Datum van laatste hernieuwing: 31 maart 2015

#### **10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 13 februari 2015