

TAMSULOSINE HCl RATIOPHARM 0,4 MG
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 17 juli 2023

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamsulosine HCl ratiopharm 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

Eén tablet per dag.

Bij nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig.

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

Pediatrische patiënten

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

De veiligheid en werkzaamheid van tamsulosine in kinderen en adolescenten < 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Tamsulosine kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

**TAMSULOSINE HCl RATIOPHARM 0,4 MG
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 17 juli 2023

Bladzijde : 2

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, inclusief geneesmiddelgeïnduceerd angio-oedeem, of voor een 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 α_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 onderzocht.

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 hydrochloride, 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 hydrochloride 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 gestopt hadden voor een langere periode voorafgaand aan de operatie.

Het instellen van tamsulosine hydrochloride therapie bij patiënten voor wie cataract- of glaucoomoperatie gepland staat, wordt niet aangeraden. Bij het preoperatieve onderzoek, dienen de chirurgen en oogheekundige teams vast te stellen of patiënten die cataract- of glaucoomoperatie 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.

Tamsulosine hydrochloride 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 hydrochloride met sterke en matige CYP3A4 remmers (zie rubriek 4.5).

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

TAMSULOSINE HCl RATIOPHARM 0,4 MG
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 17 juli 2023

Bladzijde : 3

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Er zijn geen interacties waargenomen als tamsulosine hydrochloride 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 uitscheiding van tamsulosine versnellen.

Gelijktijdige toediening van tamsulosine hydrochloride met sterke CYP3A4-remmers kan leiden tot een toegenomen blootstelling aan tamsulosine hydrochloride. Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een bekende sterke CYP3A4-remmer) resulteerde in een toename van de AUC en C_{max} van tamsulosine hydrochloride met respectievelijk factor 2,8 en 2,2. Tamsulosine hydrochloride 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 hydrochloride met sterke en matige CYP3A4 remmers.

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

Gelijktijdige toediening van andere α_1 -adrenoceptor antagonist zou kunnen leiden tot hypotensieve effecten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tamsulosine is 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

TAMSULOSINE HCl RATIOPHARM 0,4 MG
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

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

De bijwerkingen staan in onderstaande tabel weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid (1,3%)	Hoofdpijn	Syncope		
Oogaandoeningen					Wazig zien*, Visuele stoornissen*
Hartaandoeningen		Palpaties			
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Rhinitis			Epistaxis*
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Obstipatie, Diarree, Misselijkheid, Braken			Droge mond*
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, Jeuk, Urticaria	Angio-oedeem	Stevens-Johnson syndroom	Erythema multiforme*, Exfoliatieve dermatitis*

TAMSULOSINE HCl RATIOPHARM 0,4 MG
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 juli 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ejaculatiestoornissen waaronder retrograde ejaculatie en anejaculatie			Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie			

* Postmarketing waargenomen.

Postmarketing is het tijdens cataract- en glaucoomoperaties zich voordoen van een kleine pupil situatie, bekend als Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS), in verband gebracht met behandeling met tamsulosine (zie rubriek 4.4).

Postmarketing ervaring

Naast de hierboven vermelde bijwerkingen zijn ook de volgende bijwerkingen gemeld in verband met gebruik van tamsulosine.

Hartaandoeningen

Niet bekend: atriumfibrillatie, aritmie, tachycardie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: dyspneu.

Aangezien deze spontaan gerapporteerde bijwerkingen van wereldwijde postmarketing ervaring zijn, is de frequentie van deze bijwerkingen en de veroorzakende rol van tamsulosine niet betrouwbaar vast te stellen.

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 tamsulosine hydrochloride kan mogelijk resulteren in ernstige hypotensieve effecten. Ernstige hypotensieve effecten zijn waargenomen op verschillende niveaus van overdosering.

Behandeling

In het 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. Indien dit niet helpt, kunnen volumevergroeters toegediend worden en, indien nodig,

**TAMSULOSINE HCl RATIOPHARM 0,4 MG
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 17 juli 2023

Bladzijde : 6

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: geneesmiddelen die gebruikt worden bij benigne prostaathypertrofie, α_1 -adrenoceptor antagonist, ATC-code: G04CA02. Preparaten voor de exclusieve behandeling van prostaataandoeningen.

Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan de postsynaptische α_1 -receptoren, met name aan subtype α_{1A} en α_{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.

α_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.

Pediatrische patiënten

Er is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dose-rangingsstudie 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 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 H₂O, gebaseerd op twee evaluaties op dezelfde dag. Secundaire eindpunten waren: werkelijke en procentuele veranderingen van de detrusor leak point pressure ten opzichte van baseline, verbetering of stabilisatie van hydronefrose en hydro-ureter; verandering van urinevolumes verkregen door catheterisatie en het aantal keren nat op het moment van catheterisatie zoals vastgelegd in catheterisatie-dagboeken. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de placebogroep en de groepen behandeld met een van de drie doseringen tamsulosine voor zowel het primair eindpunt als de secundaire eindpunten. Deze bevindingen werden bevestigd door aanvullende

**TAMSULOSINE HCl RATIOPHARM 0,4 MG
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 17 juli 2023

Bladzijde : 7

verkennende analyses in subgroepen (bijv. leeftijd, anticholinerge toepassing, gewicht, geografische regio's). Voor geen van de doseringniveaus werd een dosisrespons waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De tamsulosine-formulering met verlengde afgifte zorgt voor een consistente langzame afgifte van tamsulosine resulterend in adequate blootstelling gedurende 24 uren, met weinig fluctuatie. Tamsulosine hydrochloride toegediend als tabletten met verlengde afgifte wordt vanuit de darm geabsorbeerd. In nuchtere toestand wordt er naar schatting ongeveer 57% van de toegediende dosis opgenomen.

De snelheid en mate van absorptie van tamsulosine hydrochloride toegediend als tabletten met verlengde afgifte worden niet beïnvloed door een vetarme maaltijd. De mate van absorptie wordt verhoogd met 64% en 149% (AUC en C_{max} respectievelijk) door een vetrijke maaltijd in vergelijking met nuchtere toestand.

Tamsulosine vertoont lineaire farmacokinetiek.

Na een enkelvoudige dosis tamsulosine tabletten met verlengde afgifte 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 deze tabletten bedraagt zowel zonder als met voedsel de dalconcentratie van tamsulosine in plasma 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 bevindt zich voornamelijk in onveranderde vorm in het plasma. Metabolisme vindt plaats in de lever.

Bij onderzoek met 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 geringe bijdrage van andere CYP iso-enzymen aan het metabolisme van tamsulosine hydrochloride. Remming van CYP3A4 en CYP2D6 enzymen die geneesmiddelen metaboliseren kan leiden tot een toegenomen blootstelling aan tamsulosine hydrochloride (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Geen van de metabolieten is actiever dan de oorspronkelijke werkzame stof.

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 tabletten met verlengde afgifte.

TAMSULOSINE HCl RATIOPHARM 0,4 MG
tabletten met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 17 juli 2023

Bladzijde : 8

Na een enkelvoudige dosis tamsulosine als tabletten met verlengde afgifte 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*.

Het algemene veiligheidsprofiel van tamsulosine, zoals dat gezien wordt na toediening van hoge doseringen, komt overeen met de bekende farmacologische werking van α_1 -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

**TAMSULOSINE HCl RATIOPHARM 0,4 MG
tabletten met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 17 juli 2023

Bladzijde : 9

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 en 100 tabletten.

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

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

Ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Duitsland

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

RVG 106172

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 de rubrieken 2, 4.2 t/m 4.6 en 4.8 t/m 5.3: 21 september 2023

0723.12v.LD