

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prosthon 0.4 mg harde capsules met gereguleerde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 0,4 mg tamsulosine hydrochloride als actief bestanddeel

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met gereguleerde afgifte.

Oranje/olijfgroene capsule met in zwarte letters TSL 0.4 erop gedrukt en met een zwarte streep aan beide einden. De capsule bevat witte tot bijna witte pellets

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Orale toediening.

Dosering

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met milde tot matige leveraandoening (zie rubriek 4.3, Contra-indicaties).

Pediatrische populatie

Er zijn geen relevante indicaties voor het gebruik van tamsulosine bij kinderen.

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

Wijze van toediening

Eén capsule per dag, in te nemen na het ontbijt of de eerste maaltijd van de dag.

De capsule dient heel ingeslikt te worden en mag niet fijn gemaakt of gekauwd worden omdat dit een effect op de afgifte van het langdurig werkzame actieve bestanddeel kan hebben.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen), waaronder geneesmiddel geïnduceerd angio-oedeem, of voor één van de 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 zijn verdwenen.

De patiënt moet onderzocht worden voordat therapie met tamsulosine begint om de aanwezigheid van andere aandoeningen die dezelfde symptomen kunnen veroorzaken als benigne prostaathyperplasie 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 (creatinine klaring <10 ml/min), omdat deze niet zijn bestudeerd.

Het 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van het syndroom van de kleine pupil) is waargenomen tijdens cataractchirurgie en glaucomachirurgie 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 hydrochloride 1 tot 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 tamsulosinehydrochloride therapie bij patiënten voor wie cataract- of glaucoomoperatie gepland staat, wordt niet aangeraden.

Cataractchirurgen en oogheelkundige teams dienen tijdens het pre-operatieve onderzoek na te gaan of patiënten die een operatieve behandeling van cataract of glaucoom zullen ondergaan met tamsulosine behandeld worden of behandeld zijn, zodat gepaste maatregelen genomen kunnen worden om de IFIS tijdens de ingreep te 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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

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 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 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_{max} 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_{max} van tamsulosine met respectievelijk factor van 1,3 en 1,6; maar deze verhogingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Gelijktijdige toediening van andere α 1-adrenoceptor antagonisten 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

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect op de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen te bepalen. Patiënten dienen er echter rekening mee te houden dat tamsulosine duizeligheid kan veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Systeem / orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Zeer zelden ($\geq 1/10000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid (1.3%)	Hoofdpijn	Syncope		
Oogaandoeningen					Wazig zien, visuele stoornissen
Hartaandoeningen		Palpitaties			
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- verwante aandoeningen		Rhinitis			Epistaxis
Aandoeninge		Constipatie,			Droge mond

n aan het maagdarmsstelsel		diarree, misselijkheid, braken			
Huid- en onderhuidse aandoeningen		Huiduitslag, pruritus, urticaria	Angio-oedeem	Stevens-Johnson syndroom	Erythema multiforme Exfoliatieve dermatitis*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ejaculatiestoornis waaronder retrograde ejaculatie en anejaculatie			Priapisme	
Algemene aandoeningen en stoornissen aan de plaats van toediening		Asthenie			

Tijdens operatieve behandeling van cataract en glaucoom is een probleem met een kleine pupil, Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) genaamd, geassocieerd met de behandeling met tamsulosine tijdens post-marketing follow-up (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.

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: α 1-adrenoceptor antagonist. ATC-code: G04C A02. Preparaten voor de exclusieve behandeling van prostaataandoeningen

Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan de postsynaptische α_{1A} adrenoreceptoren, in het bijzonder aan subtypes α_{1A} en α_{1D} . Dit leidt tot een relaxatie van gladspierweefsel van de prostaat en de urethra.

Farmacodynamische effecten

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroomsnelheid. Het vermindert de obstructie door het laten ontspannen van het gladde spierweefsel van de prostaat en urethra, waardoor de klachten tijdens de blaaslediging verbeteren.

Het verbetert ook klachten tijdens de blaasvulling, 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 -adrenoreceptor 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 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde dosis-respons studie werd uitgevoerd bij kinderen met neuropathische blaas. Een totaal van 161 kinderen (leeftijd 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 H₂O, 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 catheterisatie verkregen verandering in de urinehoeveelheid, en aantal keren nat op het moment van catheterisatie 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. Geen dosis-respons relatie werd waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tamsulosine wordt uit de darm geabsorbeerd en de biologische beschikbaarheid is bijna volledig. De absorptie van tamsulosine wordt verminderd als medicatie na de maaltijd wordt genomen.

De uniformiteit van de absorptie kan worden verbeterd wanneer tamsulosine altijd na het ontbijt ingenomen wordt.

Tamsulosine laat lineaire kinetiek zien

Na een enkele dosis tamsulosine na een maaltijd worden maximale plasmaconcentraties van tamsulosine bereikt na ongeveer 6 uur. De steady state wordt bij opvolgende doses op de vijfde dag bereikt, de C_{max} is dan ongeveer tweederde hoger ten opzichte van een eenmalige dosis. Dit resultaat werd verkregen bij oudere patiënten maar eenzelfde resultaat wordt verwacht bij jonge patiënten.

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

Distributie

Tamsulosine wordt bij de mens voor ongeveer 99% gebonden aan plasma proteïnen en het distributievolume is klein (ongeveer 0,2 l/kg).

Biotransformatie

Tamsulosine heeft een laag first pass effect, aangezien het langzaam wordt gemetaboliseerd. Tamsulosine bevindt zich voornamelijk in onveranderde vorm van het actief bestanddeel in het plasma.

Metabolisme vindt plaats in de lever.

Bij ratten werd er 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, waarbij ongeveer 9% van de dosis in onveranderde vorm van het actief bestanddeel aanwezig is.

Na een enkele dosis tamsulosine na het ontbijt en in de 'steady state' zijn bij patiënten eliminatiehalfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 10 en 13 uur gemeten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde toediening zijn uitgevoerd in muizen, ratten en honden. Daarnaast is er ook een studie naar de reproductie toxiciteit uitgevoerd in ratten en carcinogeniteitsstudies in muizen en ratten. Genotoxiciteit werd bestudeerd *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 α 1-adrenoceptor antagonist.

Na toediening van zeer hoge doses aan honden werden veranderingen op 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 na blootstelling aan tamsulosine. Dit effect, dat alleen voorkomt bij hoge doseringen en waarschijnlijk indirect door hyperprolactinaemie gemedieerd wordt, wordt als niet-relevant beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Microkristallijne

Cellulose,

Methylacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer,

Polysorbaat 80,

Natriumlaurylsulfaat,
Triëthylcitraat,
Talk

Capsulewand

Gelatine,
Indigotine (E132),
Titaandioxide (E171),
Geel ijzeroxide (E172),
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172).

Inkt

Schellak glaze,
Zwart ijzer oxide (E172),
Propyleen glycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen: Bewaar in de originele verpakking.
Container: Houd de container goed gesloten

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking in kartonnen doosjes en HDPE containers met een PP kindveilige sluiting met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 of 200 capsules met gereguleerde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nederland

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

RVG 112856

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 november 2013
Datum van laatste verlening van de vergunning: 8 november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 12 augustus 2019