

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 tamsulosinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Witte, ronde tabletten zonder breukgleuf, met een diameter van 9 mm, met aan één kant de opdruk "T9SL" en "0.4" aan de andere kant.

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 4.3 Contra-indicaties).

Pediatrische patiënten

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

De veiligheid en werkzaamheid van tamsulosine bij kinderen <18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel 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.

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor tamsulosinehydrochloride, inclusief geneesmiddel geïnduceerd angio-oedeem, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een historiek van orthostatische hypotensie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Voordat therapie met tamsulosine begint, dient de patiënt onderzocht te worden om andere aandoeningen die dezelfde symptomen veroorzaken als 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 'Intra-operative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van het kleinepupilsyndroom) is waargenomen tijdens cataract- en glaucoomchirurgie bij een aantal patiënten die op dat moment of voordien werden behandeld met tamsulosine. IFIS kan leiden tot een groter risico op complicaties van het oog tijdens en na de operatie.

Het staken van het gebruik van tamsulosine 1-2 weken voorafgaand aan cataract- of glaucoomchirurgie wordt anekdotisch beschouwd als nuttig, maar het voordeel van stopzetting van de behandeling is niet vastgesteld. IFIS is ook gemeld bij patiënten die tamsulosine gedurende een langere periode voorafgaand aan de operatie hadden gestaakt.

Het instellen van een behandeling met tamsulosine bij patiënten bij wie cataract- of glaucoomchirurgie is gepland, wordt niet aanbevolen. Bij het preoperatieve onderzoek, dienen chirurgen en oogheelkundige teams vast te stellen of patiënten die cataract- of glaucoomchirurgie moeten ondergaan met tamsulosine worden behandeld of daarmee voorheen waren behandeld, om ervoor te zorgen dat de juiste voorzorgsmaatregelen worden genomen om IFIS tijdens de operatie te kunnen ondervangen.

Tamsulosinehydrochloride mag niet in combinatie met sterke remmers van CYP3A4 worden gegeven aan patiënten die trage metabolisatie vertonen van CYP2D6.

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

Onderzoek naar interacties is 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, trichlormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine en warfarine veranderen de vrije fractie van tamsulosine in vitro in humaan plasma niet; tamsulosine verandert ook niet de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichlormethiazide en chloormadinon in vitro in plasma.

Diclofenac en warfarine kunnen echter de eliminatie van tamsulosine versnellen.

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met sterke remmers van CYP3A4 kan leiden tot een grotere blootstelling aan tamsulosinehydrochloride. Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een bekende sterke CYP3A4-remmer) leidde tot een stijging van AUC en C_{max} van tamsulosinehydrochloride met een factor van respectievelijk 2,8 en 2,2.

Tamsulosinehydrochloride mag niet in combinatie met sterke remmers van CYP3A4 worden gegeven aan patiënten die een trage metabolisatie vertonen voor CYP2D6.

Tamsulosinehydrochloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met sterke en matige remmers van CYP3A4.

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met paroxetine, een sterke remmer van CYP2D6, leidde tot een C_{max} en AUC van tamsulosine die was gestegen met een factor van respectievelijk 1,3 en 1,6. Deze stijgingen worden echter 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 HCl Krka is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Ejaculatiestoornissen zijn waargenomen bij korte en lange termijn klinische studies met tamsulosine. Het optreden van ejaculatie stoornissen, retrograde ejaculatie en uitblijven van zaadlozing zijn gemeld in de postmarketingfase.

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 (>1/100, <1/10)	Soms (>1/1000, <1/100)	Zelden (>1/1000, 0, <1/1000)	Zeer zelden (<1/1000, 0)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens)
--	----------------------	------------------------	------------------------------	--------------------------	---

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

					niet worden bepaald)
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid (1,3%)	Hoofdpijn	Syncope		
Oogaandoeningen					wazig zien*, visuele beperking*
Hartaandoeningen		Palpitaties			
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rinitis			Epistaxis*
Maagdarmsstelselaandoeningen		Obstipatie, diarree, misselijkheid, braken			Droge mond*
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, jeuk, urticaria	Angio-oedeem	Stevens-Johnson syndroom	Erythema multiforme*, Exfoliatieve dermatitis*
Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen	Ejaculatiestoornissen, waaronder retrograde ejaculatie en uitblijven van zaadlozing			Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie			

* waargenomen post-marketing

Postmarketing is het tijdens cataract- en glaucoomchirurgie 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).

Postmarketingervaring: naast de hierboven vermelde bijwerkingen zijn atriumfibrilleren, aritmie, tachycardie en dyspneu geassocieerd met het gebruik van tamsulosine. Aangezien deze bijwerkingen spontaan zijn gemeld aan de hand van wereldwijde postmarketingervaring, kunnen de frequentie van de bijwerkingen en de rol van tamsulosine als oorzaak ervan niet op betrouwbare wijze worden bepaald.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

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 mogelijk leiden tot ernstige hypotensieve effecten. Ernstige hypotensieve effecten zijn bij diverse graden van overdosering waargenomen.

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, vasopressoren worden gebruikt. De nierfunctie moet gemonitord worden en er dienen algemeen 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 kunnen worden genomen. Bij grote hoeveelheden kunnen maagspoelen, het toedienen van geactiveerde kool en een osmotisch laxans bijv. natriumsulfaat worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten voor de exclusieve behandeling van prostaataandoeningen, α 1-adrenoceptorantagonisten; ATC-code: G04CA02

Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan de postsynaptische α 1-adrenoceptoren, 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-adrenoceptorantagonisten 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 studie uitgevoerd waarbij diverse doses werden onderzocht bij kinderen met een neuropathische blaas. In totaal werden 161 kinderen (van 2 tot 16 jaar) gerandomiseerd en behandeld met 1 van 3 dosisniveaus van tamsulosine (laag [0,001 tot 0,002 mg/kg], middelmatig [0,002 tot 0,004 mg/kg] en hoog [0,004 tot 0,008 mg/kg]) of placebo. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten bij wie de lekpuntdruk van de detrusor tot <40

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

cm H₂O was gedaald, op basis van twee evaluaties op dezelfde dag. Secundaire eindpunten waren: feitelijke en procentuele verandering van de lekpuntdruk van de detrusor ten opzichte van de uitgangswaarde, verbetering of stabilisatie van hydronefrose en hydro-ureter, en verandering in urinevolumes die verkregen werden met katheterisatie en het aantal keren dat men nat was op het moment van de katheterisatie, zoals vastgelegd in katheterisatiedagboeken. Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen tussen de placebogroep en een van de 3 dosisgroepen van tamsulosine voor ofwel het primaire eindpunt ofwel een van de secundaire eindpunten. Bij geen enkel dosisniveau werd een dosisrespons waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De Tamsulosine verlengde afgifte formulatie zorgt voor een langzame afgifte van tamsulosine, resulterend in adequate blootstelling met weinig fluctuatie gedurende 24 uren.

Tamsulosine dat in de vorm van tabletten met verlengde afgifte wordt toegediend, wordt uit de darm geabsorbeerd. Bij nuchtere omstandigheden wordt naar schatting ongeveer 57% van de toegediende dosis geabsorbeerd.

De snelheid en mate van absorptie van tamsulosinehydrochloride dat in de vorm van tabletten met verlengde afgifte wordt toegediend, worden niet beïnvloed door een vetarme maaltijd. De mate van absorptie wordt verhoogd met 64% en 149% (respectievelijk AUC en C_{max}) door een vetrijke maaltijd ten opzichte van een nuchtere situatie.

Tamsulosine vertoont lineaire farmacokinetiek.

Na een enkelvoudige dosis Tamsulosine verlengde afgifte tabletten zonder voedsel wordt de piekplasmaconcentratie van tamsulosine na 6 uren bereikt (mediane waarde). In 'steadystate', 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 Tamsulosine verlengde afgifte 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 langzaam 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 ratten werd nauwelijks of geen inductie van microsomale leverenzymen waargenomen door tamsulosine.

In vitro resultaten doen vermoeden dat CYP3A4 en ook CYP2D6 een rol spelen bij het metabolisme, waarbij andere CYP-isozymen mogelijk een kleinere bijdrage leveren aan het metabolisme van

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

tamsulosinehydrochloride. Remming van de geneesmiddelenmetaboliserende enzymen CYP3A4 en CYP2D6 kan leiden tot een grotere 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 verlengde afgifte tabletten.

Na een enkelvoudige dosis van tamsulosine 0,4 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 -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 tablet:

Hypromellose (E464)

Microkristallijne cellulose (E460)

Carbomeer

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Rood ijzeroxide (E172)

Magnesiumstearaat (E470b)

Buitenste tablet:

Microkristallijne cellulose (E460)

Hypromellose (E464)

Carbomeer

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

1.3.1	Tamsulosin hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC/Al blisterverpakkingen in doosjes die 30 en 90 tabletten met verlengde afgifte bevatten.
PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakkingen in doosjes die 30 en 90 tabletten met verlengde afgifte bevatten.

PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen in doosjes die 30 en 90 tabletten met verlengde afgifte bevatten.
PVC/PCTFE/Al blisterverpakkingen in doosjes die 30 en 90 tabletten met verlengde afgifte bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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 122994

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2019

Datum van laatste verlenging: 3 juni 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 21 oktober 2023.