

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamsulosine HCl Krka 0,4 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 0,4 mg tamsulosinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met gereguleerde afgifte

Oranje/olijfgroene capsule. De capsules bevatten witte tot gebroken witte korrels. Afmetingen van de capsule: 19,3 mm x 6,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van 'lower urinary tract'-symptomen door een vergrote prostaat (benigne prostaathyperplasie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Een capsule per dag na het ontbijt of de eerste maaltijd van de dag.

Bij nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig. Er is geen dosis aanpassing nodig bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie ook 4.3 Contra-indicaties).

Pediatrische patiënten

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

De veiligheid en werkzaamheid van tamsulosine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De capsule mag niet worden gebroken of uit elkaar worden getrokken, omdat dit een effect kan hebben op de afgifte van de langwerkende werkzame stof.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor tamsulosinehydrochloride, met inbegrip van geneesmiddel geïnduceerd angio-oedeem, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie.

Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Evenals bij andere $\alpha 1$ -adrenoceptorantagonisten, kan tijdens de behandeling met 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.

Vooraleer een behandeling met tamsulosine te starten, dient men de patiënt te onderzoeken om andere aandoeningen uit te sluiten die soortgelijke symptomen kunnen veroorzaken als benigne prostaat hyperplasie (BPH). De prostaat moet rectaal worden onderzocht en zo nodig moet het prostaat specifiek antigeen (PSA)-gehalte worden gemeten vooraleer de behandeling te starten en op regelmatige tijdstippen na het starten.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van tamsulosine aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min.), vanwege het gebrek aan ervaring bij dergelijke patiënten.

Bij sommige patiënten behandeld of eerder behandeld met tamsulosinehydrochloride, werd tijdens cataract- en glaucoomoperaties het Intraoperatieve Floppy Iris Syndroom (IFIS, een variant van het kleinepupilsyndroom) opgemerkt. IFIS kan leiden tot een groter risico op complicaties van het oog tijdens en na de operatie.

Er zijn anekdotische meldingen dat het staken van het gebruik van tamsulosinehydrochloride 1 à 2 weken voorafgaand aan de cataract- of glaucoomchirurgie zinvol is, maar het voordeel van stopzetting van de behandeling is niet vastgesteld. IFIS is ook gemeld bij patiënten die de behandeling met tamsulosine al langere tijd voor de cataractchirurgie hadden stopgezet.

Het instellen van een behandeling met tamsulosinehydrochloride bij patiënten bij wie cataract- of glaucoomchirurgie is gepland, wordt niet aanbevolen. De chirurgen en oogheelkundige teams moeten tijdens de pre-operatieve beoordeling nagaan of de patiënten momenteel behandeld worden of in het verleden behandeld werden met tamsulosine. Dit om de gepaste maatregelen te kunnen nemen om IFIS tijdens de operatie onder controle te houden.

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).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Er werden geen interacties waargenomen wanneer tamsulosinehydrochloride tegelijk 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, hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Diazepam, propranolol, trichlormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine en warfarine veranderen de vrije fractie van tamsulosine in vitro in humaan plasma niet. Ook verandert tamsulosine de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichlormethiazide en chloormadinon niet.

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 met een trage metabolisatie van 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-adrenoreceptorantagonisten 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 ejaculatiestoornissen, 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 zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten zich er echter van bewust zijn dat slaperigheid, wazig zicht, duizeligheid en syncope kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van bijwerkingen worden als volgt gerangschikt:

- 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)

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid (1,3%)	Hoofdpijn	Syncop e		
Oogaandoeningen					wazig zien*, visuele beperking*
Hartaandoeningen		Palpitaties			
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rinitis			Epistaxis*
Maagdarmstelselaandoeningen		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

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. Er zijn ernstige hypotensieve effecten waargenomen op verschillende niveaus van overdosering.

Behandeling

In het geval van acute hypotensie optredend na een overdosering, dient cardiovasculaire ondersteuning te worden gegeven. De bloeddruk en hartslag kunnen genormaliseerd worden door de patiënt in liggende positie te brengen. Indien dit niet helpt, dienen volume-uitbreiders en, indien nodig, vasopressoren gebruikt te worden. De nierfunctie moet gemonitord worden en er moeten algemeen ondersteunende maatregelen getroffen worden. Dialyse lijkt niet te helpen aangezien tamsulosine sterk gebonden is aan plasma-eiwitten.

Maatregelen ter vermindering van de absorptie, zoals het opwekken van braken, kunnen worden genomen. Bij grote hoeveelheden kunnen maagspoelen, het toedienen van actieve kool en een osmotisch laxerend middel zoals natriumsulfaat, worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten voor de exclusieve behandeling van prostaataandoeningen, α_1 -adrenoceptor antagonisten; ATC-code: G04CA02

Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan postsynaptische α_1 -adrenoceptoren, in het bijzonder aan subtypen α_{1A} en α_{1D} . Het zorgt voor ontspanning van prostaat- en urethrale gladde spieren.

Farmacodynamische effecten

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroomsnelheid door relaxatie van het gladdespierweefsel van de prostaat en de uretra, waardoor de plasproblemen verminderen.

Het verbetert ook de urine-opslag waarbij instabiliteit van de blaas een belangrijke rol speelt.

Deze effecten op de symptomen van opslag en mictie worden gehandhaafd tijdens langdurige therapie. De behoefte aan chirurgie of katheterisatie is aanzienlijk vertraagd.

Alpha1-adrenoceptorantagonisten kunnen de bloeddruk verlagen door de perifere weerstand te verlagen. Tijdens onderzoeken met tamsulosine werd geen bloeddrukverlaging van enige klinische betekenis waargenomen.

Pediatrische patiënten

Er is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd waarbij verschillende dosisniveaus werden onderzocht bij kinderen met een neuropathische blaas. In totaal werden 161 kinderen (met een leeftijd van 2 tot 16 jaar) gerandomiseerd en behandeld met 1 van de 3 dosisniveaus van tamsulosine (laag [0,001 tot 0,002 mg/kg], medium [0,002 tot 0,004 mg/kg] en hoog [0,004 à 0,008 mg/kg], of placebo. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten waarvan het

detrusorlekpuntdruk (LPP) tot <40 cm H₂O verminderde, gebaseerd op twee evaluaties op dezelfde dag. Het secundaire eindpunt was: feitelijke en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de detrusorlekpuntdruk, verbetering of stabilisatie van hydronefrose en hydro-ureter en verandering van de urinevolumes verkregen door katheterisatie en het aantal keren dat de patiënt nat was op het moment van de katheterisatie, zoals opgetekend in de katheterisatiedagboeken. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de placebogroep en een van de 3 tamsulosinedosisgroepen voor zowel het primaire als secundaire eindpunt. Er werd geen dosisrespons waargenomen voor geen enkel dosisniveau.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tamsulosine wordt nagenoeg volledig in de darmen geabsorbeerd. Eten voor inname van het geneesmiddel vertraagt de absorptie ervan. Een gelijkmatige absorptie kan worden verzekerd door Tamsulosine HCl Krka steeds in te nemen na dezelfde maaltijd elke dag.

Tamsulosine heeft een lineaire kinetiek.

De piekplasmaspiegels worden bereikt ongeveer zes uur na inname van een enkele dosis van Tamsulosine HCl Krka na een volledige maaltijd. Bij herhaalde toediening wordt de evenwichtstoestand bereikt na vijf dagen. De C_{max} is dan ongeveer twee derde hoger dan na een eenmalige dosis. Hoewel dat enkel werd aangetoond bij bejaarden, wordt eenzelfde resultaat verwacht bij jongere patiënten.

De plasmaspiegels van tamsulosine kunnen enorm variëren van de ene patiënt tot de andere, zowel na eenmalige als na herhaalde toediening.

Distributie

Bij de mens bindt tamsulosine voor meer dan 99% aan plasmaproteïnen en is het distributievolume klein (0,2 l/kg).

Biotransformatie

Tamsulosine kent een gering 'first pass'-effect. Tamsulosine wordt grotendeels in onveranderde vorm in het plasma teruggevonden. De stof wordt in de lever gemetaboliseerd.

In studies op ratten had tamsulosine maar een zwak inducerend effect op de microsomale leverenzymen.

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

Geen van de metabolieten is actiever dan de oorspronkelijke verbinding.

Eliminatie

Tamsulosine en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine, waarbij ongeveer 9% van de dosis in onveranderde vorm wordt teruggevonden.

De eliminatiehalfwaardetijd van tamsulosine bij patiënten bedraagt ongeveer 10 uur (bij inname na een maaltijd) en 13 uur in evenwichtstoestand (steady state).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit na eenmalige en herhaalde toediening werd onderzocht bij muizen, ratten en honden. De toxiciteit voor het voortplantingsapparaat werd onderzocht bij ratten, de carcinogeniciteit bij muizen en ratten en de genotoxiciteit in vivo en in vitro.

De toxiciteit die wordt waargenomen bij toediening van hoge doses tamsulosine, is toe te schrijven aan het farmacologische effect van alfa-adrenerge antagonist.

Bij toediening van zeer hoge doses aan honden werden ECG-afwijkingen waargenomen. Die zouden echter geen klinische betekenis hebben. Tamsulosine blijkt geen significante genotoxische eigenschappen te hebben.

Er werden sterkere proliferatieve veranderingen van de borstklieren waargenomen bij wijfjesratten en -muizen die werden blootgesteld aan tamsulosine. Die bevindingen zijn waarschijnlijk indirect toe te schrijven aan hyperprolactinemie en traden enkel op na toediening van hoge doses en worden als onbelangrijk beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Microkristallijne cellulose (E460)

Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1) dispersie 30 procent

Polysorbaat 80 (E433)

Natriumlaurylsulfaat

Triethylcitraat (E1505)

Talk (E553b)

Huls van de capsule

Gelatine

Indigokarmijn (E132)

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen in dozen met 20, 30, 90 en 100 harde capsules met gereguleerde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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 122997

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.