

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 0,4 mg tamsulosinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met gereguleerde afgifte

De harde capsules zijn gesloten, ongeveer 15,6 – 16,2 mm, ondoorzichtig, met een oranje romp en olijfgroene dop.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Symptomen van de lagere urinewegen (LUTS) gerelateerd aan benigne prostaathyperplasie (BPH).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

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

Er is geen dosisaanpassing nodig bij nierinsufficiëntie. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.3).

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Tamsulosine HCl Xiromed bij kinderen.

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

##### Toediening

Oraal gebruik.

De capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt en mag niet fijn gemaakt of gekauwd worden, omdat hierdoor de gereguleerde afgifte van de werkzame stof verloren gaat.

#### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen; dit geldt ook voor medicatiegeïnduceerd angio-oedeem.

Orthostatische hypotensie in de anamnese. Ernstige leverinsufficiëntie.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net als bij andere  $\alpha_1$ -adrenoceptorantagonisten kan in individuele gevallen tijdens de behandeling met 0,4 mg tamsulosine de bloeddruk dalen. Hierdoor kan in zeldzame gevallen syncope optreden. Bij de

eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakte) moet de patiënt gaan zitten of liggen totdat de symptomen verdwenen zijn.

Voordat behandeling met 0,4 mg tamsulosine wordt ingesteld, moet de patiënt worden onderzocht om de aanwezigheid van andere aandoeningen uit te sluiten, die dezelfde symptomen kunnen veroorzaken als benigne prostaathyperplasie,. Voor aanvang van de behandeling en periodiek daarna moeten een rectaal toucher en, zo nodig, bepaling van prostaatspecifiek antigeen (PSA) worden uitgevoerd.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <10 ml/min), omdat deze patiënten niet zijn onderzocht.

Er is tijdens cataract- en glaucoomchirurgie intraoperatief 'floppy iris'-syndroom (IFIS, een variant van het kleinepupilsyndroom) waargenomen bij een aantal patiënten die behandeld werden of waren met tamsulosinehydrochloride. IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen.

Er zijn anekdotische meldingen dat staken van het gebruik van tamsulosinehydrochloride 1-2 weken voorafgaand aan de staar- of glaucoomoperatie als zinvol kan worden beschouwd, maar het voordeel van stopzetting van de behandeling is nog niet vastgesteld. IFIS is ook gemeld bij patiënten die de behandeling met tamsulosine al langere tijd voor een staaroperatie hadden stopgezet.

Instellen van behandeling met tamsulosinehydrochloride bij patiënten bij wie een staar- of glaucoomoperatie gepland staat, wordt niet aanbevolen. Bij het preoperatieve onderzoek moeten chirurgen en oogheekundige teams vaststellen of patiënten die een staar- of glaucoomoperatie moeten ondergaan met tamsulosine worden of zijn behandeld. Dit om er zeker van te zijn dat de juiste maatregelen worden genomen om IFIS tijdens de operatie te kunnen ondervangen.

Tamsulosinehydrochloride mag niet gelijktijdig worden toegediend met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten die trage metaboliseerders voor CYP2D6 zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van tamsulosinehydrochloride in combinatie met krachtige en matige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Er zijn geen interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met atenolol, enalapril of theofylline. Gelijktijdig gebruik met cimetidine veroorzaakt een stijging van de plasmaconcentraties van tamsulosine, terwijl gelijktijdig gebruik met furosemide juist een daling veroorzaakt. Aangezien de concentraties binnen het normale bereik blijven, is geen aanpassing van de dosering nodig.

*In vitro* veranderen diazepam, propranolol, trichloormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine en warfarine de vrije fractie van tamsulosine in humaan plasma geen van alle. Evenmin verandert tamsulosine de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichloormethiazide en chloormadinon.

Diclofenac en warfarine kunnen echter de eliminatie van tamsulosine versnellen.

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

Tamsulosinehydrochloride mag niet gelijktijdig worden toegediend met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten die trage metaboliseerders voor CYP2D6 zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van tamsulosinehydrochloride in combinatie met krachtige en matige CYP3A4-remmers.

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, resulteerde in een toename van de  $C_{max}$  en AUC van tamsulosine met respectievelijk een factor 1,3 en 1,6. Deze verhogingen worden echter niet als klinisch relevant beschouwd.

Gelijktijdige toediening met andere  $\alpha$ 1-adrenoceptorantagonisten zou kunnen leiden tot hypotensieve effecten.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tamsulosine is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Er zijn ejaculatiestoornissen waargenomen bij kort- en langlopende klinische onderzoeken met tamsulosine. In de postmarketingfase is melding gemaakt van ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie en anejaculatie.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten echter rekening te houden met het feit dat duizeligheid kan optreden.

#### 4.8 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Ze er zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid (1,3%)	Hoofdpijn	Syncope		
<b>Hartaandoeningen</b>		Hartkloppingen			
<b>Oogaandoeningen</b>					Gezichtsvermogen wazig*, gezichtsvermogen afgenomen*
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Orthostatische hypotensie			
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		Rinitis			Bloedneus*
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Constipatie, diarree, misselijkheid, braken			Droge mond*
<b>Huid- onderhuidaandoeningen</b>		Huiduitslag, pruritus, urticaria	Angio- oedeem	Stevens- Johnson- syndroom	Erythema multiforme*, exfoliatieve dermatitis*
<b>Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen</b>	Ejaculatiestoornissen, waaronder retrograde ejaculatie en falende zaadlozing			Priapisme	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Asthenie			

\* waargenomen post-marketing

Tijdens postmarketingsurveillance is het optreden van progressieve pupilvernauwing, ook wel bekend als intraoperatief 'floppy iris'-syndroom (IFIS), tijdens cataract- en glaucoomchirurgie in verband gebracht met de behandeling met tamsulosine (zie ook rubriek 4.4).

Postmarketingervaring: behalve de hierboven genoemde bijwerkingen zijn ook atriumfibrillatie, aritmie, tachycardie en dyspneu gemeld in verband met het gebruik van tamsulosine. Aangezien het hierbij gaat

om spontaan gerapporteerde bijwerkingen uit wereldwijde postmarketingervaring, is de frequentie van deze bijwerkingen en de rol van tamsulosine als oorzakelijke factor 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### **Symptomen**

Overdosering met tamsulosinehydrochloride kan mogelijk ernstige hypotensieve effecten veroorzaken. Er zijn ernstige hypotensieve effecten waargenomen bij verschillende maten van overdosering.

### **Behandeling**

In geval van acute hypotensie optredend na overdosering dient cardiovasculaire ondersteuning te worden gegeven. De bloeddruk en hartslag kunnen genormaliseerd worden door de patiënt in liggende positie te brengen. Als dit niet helpt, kunnen volume-expanders en, zo nodig, vasopressoren worden toegediend. De nierfunctie moet worden gemonitord en er moeten algemene ondersteunende maatregelen worden getroffen. Het is niet waarschijnlijk dat dialyse zinvol is, doordat tamsulosine zeer sterk aan plasma-eiwitten is gebonden.

Er kunnen maatregelen worden getroffen om absorptie te belemmeren, zoals het opwekken van braken. Bij grote hoeveelheden kan een maagspoeling worden uitgevoerd en kunnen geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxeermiddel, zoals natriumsulfaat, worden toegediend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:  $\alpha$ 1-adrenoceptorantagonisten, ATC-code: G04CA02. Middelen bij benigne prostaathyperplasie.

#### Werkingsmechanisme:

Tamsulosine bindt zich selectief en competitief aan de postsynaptische  $\alpha$ 1-adrenoceptoren, voornamelijk aan subtype  $\alpha$ 1A en  $\alpha$ 1D. Dit veroorzaakt relaxatie van het gladde spierweefsel in de prostaat en urethra.

#### Farmacodynamische effecten:

Tamsulosine HCl Xiromed 0,4 mg verhoogt de maximale stroomsnelheid van urine. Het middel verlicht obstructie door reductie van de gladdespierspanning in de prostaat en urethra, waardoor mictieklachten afnemen.

Het verbetert tevens opslag-LUTS waarbij overactiviteit van de blaas een belangrijke rol speelt.

Deze effecten op de opslag- en mictieklachten blijven behouden bij langdurige therapie. De noodzaak van operatief ingrijpen of katheterisatie wordt daarmee significant opgeschort.

$\alpha$ 1-adrenoceptorantagonisten kunnen de bloeddruk verlagen door verlaging van de perifere weerstand. Tijdens onderzoeken met Tamsulosine HCl Xiromed 0,4 mg is geen klinisch relevante bloeddrukdaling waargenomen.

### ***Pediatrische patiënten***

Er is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd dosisbereikonderzoek uitgevoerd bij kinderen met een neurogene blaas. Er werden in totaal 161 kinderen (in de leeftijd van 2 tot 16 jaar) gerandomiseerd en behandeld met 1 van de volgende 3 dosisniveaus van tamsulosine (laag [0,001 tot 0,002 mg/kg], middel [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 met een afname van de detrusorlekdruk (LPP, detrusor leak point pressure) tot <40 cm H<sub>2</sub>O, gebaseerd op twee evaluaties op dezelfde dag. Secundaire eindpunten waren: feitelijke en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de detrusorlekdruk, verbetering of stabilisatie van hydronefrose en hydro-ureter, verandering van de urinevolumes verkregen door katheterisatie en het aantal keren dat de patiënt nat was op het moment van katheterisatie, zoals vastgelegd in de katheterisatiedagboeken. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de placebogroep en de groepen behandeld met een van de drie tamsulosinedoses voor zowel het primaire eindpunt als de secundaire eindpunten. Er werd voor geen van de dosisniveaus een dosisrespons waargenomen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie:

Tamsulosinehydrochloride wordt uit de darm geabsorbeerd en de biologische beschikbaarheid is vrijwel volledig. De absorptie van tamsulosinehydrochloride wordt geremd door een kort daarvoor genuttigde maaltijd. Gelijkmatige absorptie kan worden bevorderd door tamsulosine altijd na dezelfde maaltijd in te nemen. Tamsulosine vertoont lineaire kinetiek.

De piekplasma'spiegels worden bereikt ongeveer 6 uur na inname van een enkelvoudige dosis tamsulosine van 0,4 mg na een volledige maaltijd. Bij steady state, die bij herhaalde toediening na 5 dagen wordt bereikt, is de C<sub>max</sub> bij patiënten ongeveer twee derde hoger dan na een enkelvoudige dosis. Hoewel dit bij oudere patiënten werd waargenomen, wordt dezelfde bevinding verwacht bij jonge patiënten.

Er bestaat een aanzienlijke variatie in tamsulosineplasmaconcentraties tussen patiënten, zowel na een enkelvoudige dosis als na meerdere doses.

### Distributie:

Tamsulosine is bij de mens voor ongeveer 99% gebonden aan plasma-eiwitten. Het distributievolume is klein (ongeveer 0,2 l/kg).

### Biotransformatie:

Tamsulosine heeft een gering 'first pass'-effect, doordat het traag wordt gemetaboliseerd. Tamsulosine is voornamelijk als onveranderde werkzame stof in het plasma aanwezig. De stof wordt in de lever gemetaboliseerd.

Bij ratten werd vrijwel geen inductie van microsomale leverenzymen door tamsulosine waargenomen. In-vitroresultaten duiden erop dat CYP3A4 en ook CYP2D6 betrokken zijn bij het metabolisme, met mogelijk geringe bijdrage van andere CYP-iso-enzymen aan de metabolisering van tamsulosinehydrochloride. Remming van de geneesmiddelmetaboliserende CYP3A4- en CYP2D6-enzymen kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan tamsulosinehydrochloride (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Geen van de metabolieten is actiever dan de oorspronkelijke verbinding.

### Eliminatie:

Tamsulosine en metabolieten ervan worden voornamelijk in de urine uitgescheiden, waarbij ongeveer 9% van de dosis als onveranderde werkzame stof aanwezig is.

Na een enkelvoudige dosis van 0,4 mg tamsulosine na de maaltijd en bij steady state zijn bij patiënten eliminatiehalfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 10 en 13 uur gemeten.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering uitgevoerd bij muizen, ratten en honden. Daarnaast zijn reproductietoxiciteit bij ratten, carcinogeniteit bij muizen en ratten en genotoxiciteit *in vivo* en *in vitro* onderzocht.

Het algemene toxiciteitsprofiel, waargenomen bij hoge doses tamsulosine, is consistent met de bekende farmacologische effecten van  $\alpha$ 1-adrenoceptorantagonisten.

Bij zeer hoge doses werden ECG-afwijkingen bij honden waargenomen. Dit effect wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Tamsulosine vertoonde geen relevante genotoxische eigenschappen. Bij vrouwelijke ratten en muizen is melding gemaakt van een verhoogde incidentie van proliferatieve veranderingen in de borstklieren. Deze bevindingen, die waarschijnlijk gemedieerd worden door hyperprolactinemie en uitsluitend optraden bij hoge dosisniveaus, worden niet als relevant beschouwd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Pellets:*

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

Microkristallijne cellulose

Dibutylsebaactaat

Polysorbaat 80 (E433)

#### *Coating:*

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

Dibutylsebaactaat

Polysorbaat 80 (E433)

Colloïdaal siliciumdioxide, waterhoudend

*\*de dispersie bevat 0,7% natriumlaurylsulfaat Ph. Eur. / NF en 2,3% polysorbaat 80 Ph. Eur. / NF in de vaste stof, als emulgatoren*

Calciumstearaat

#### *Harde capsule van gelatine:*

Rood ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

Indigokarmijn (E132)

Gelatine

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC-aluminium-blisterverpakkingen met 10, 20, 30, 50, 90 of 100 capsules.

Geperforeerde PVC/PVDC-aluminium-blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik met 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 90x1 of 100x1 capsules.

HDPE-fles met verzegeling en droogmiddel van silicagel in de PP-dop met 30, 35, 50, 60, 90, 100, 112 of 200 capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Zweden

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

RVG 130999

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2024

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 5 juni 2025