

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 0,4 mg tamsulosinehydrochloride, wat overeenkomt met 0,367 mg tamsulosine. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte, hard.

Harde gelatine capsules, nr. 3 met oranje onderhelft en olijfkleurige bovenhelft met witte tot gebroken witte korrels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lagere urinewegsymptomen (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 na de eerste maaltijd van de dag.

Lever-/nierinsufficiëntie

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

De veiligheid en werkzaamheid van tamsulosinehydrochloride bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De capsule moet heel worden doorgeslikt zonder deze fijn te maken of erop te kauwen, omdat anders de gereguleerde afgifte van de actieve stof wordt aangetast.

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

Net als bij andere α_1 -adrenoceptorantagonisten, kan bij het gebruik van tamsulosinehydrochloride 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 zitten of liggen totdat de symptomen verdwenen zijn.

Voordat therapie met tamsulosinehydrochloride begint, dienen de patiënten 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 daarna periodiek plaats te vinden.

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

Angio-oedeem werd zelden gemeld na gebruik van tamsulosine. Wanneer angio-oedeem optreedt moet de behandeling direct worden gestaakt, de patiënt moet worden gemonitord totdat het oedeem is verdwenen en tamsulosine mag niet opnieuw worden toegediend.

Het 'Intra-operative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van het kleine pupil syndroom) is waargenomen tijdens cataract- en glaucoomoperaties bij een aantal patiënten onder behandeling of eerder behandeld met tamsulosinehydrochloride. IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Er zijn anekdotische meldingen dat het staken van het gebruik van tamsulosinehydrochloride 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 tamsulosinehydrochloride therapie bij patiënten voor wie cataract- of glaucoomoperatie gepland staat, wordt niet aangeraden. Bij het preoperatieve onderzoek, dienen de chirurgen en oogheelkundige teams vast te stellen of patiënten die een 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.

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).

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een mictiesyncope in de anamnese.

Hulpstof

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 zijn geen interacties waargenomen als tamsulosinehydrochloride 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 *in vitro* de vrije fractie van tamsulosine in humaan plasma niet. Ook verandert tamsulosine de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichloormethiazide, en chloormadinon niet.

Diclofenac en warfarine kunnen echter de uitscheiding 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 van 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 C_{max} en AUC 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 -adrenoceptorantagonisten 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 van 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

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen van tamsulosine die hieronder worden opgesomd is gedefinieerd met de volgende definities: 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/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid (1,3%)
	Soms	Hoofdpijn
	Zelden	Syncope
Oogaandoeningen	Niet bekend	Wazig zien*, visuele stoornissen*
Hartaandoeningen	Soms	Palpataties
Bloedvataandoeningen	Soms	Orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Rhinitis
	Niet bekend	Epistaxis*
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Obstipatie, diarree, misselijkheid, braken
	Niet bekend	Droge mond*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag, jeuk, urticaria
	Zelden	Angio-oedeem
	Zeer zelden	Stevens-Johnsonsyndroom
	Niet bekend	Erythema multiforme*, exfoliatieve dermatitis*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie, anejaculatie
	Zeer zelden	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Asthenie

* Post-marketing waargenomen.

Post-marketing is het tijdens cataract- en glaucoomoperatie 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).

Post-marketing ervaring: behalve de hierboven genoemde bijwerkingen zijn ook atriumfibrillatie, aritmie, tachycardie en dyspneu geassocieerd met het gebruik van tamsulosinehydrochloride. Omdat deze spontaan gerapporteerde bijwerkingen van wereldwijde post-marketing 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 tamsulosinehydrochloride 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. Als 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 absorptie, zoals het opwekken van braken, kunnen worden genomen. Als grote hoeveelheden van het geneesmiddel zijn ingenomen, kan maagspoeling uitgevoerd worden en kunnen geactiveerde kool en een osmotisch laxans, zoals natriumsulfaat worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologische middelen; geneesmiddelen die worden gebruikt voor benigne prostaathypertrofie, ATC-code: G04CA02.

Het middel is exclusief ontwikkeld voor de behandeling van prostaataandoeningen.

Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan postsynaptische α_1 -adrenoreceptoren, voornamelijk aan de subtypes α_{1A} en α_{1D} . Zo wordt ontspanning van glad spierweefsel in de prostaat en urethra bereikt, wat leidt tot een verlaging van de tonus en een verbetering van de urinestroom.

Farmacodynamische effecten

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroom. Door ontspanning van glad spierweefsel in de prostaat en urethra vermindert de obstructie, wat leidt tot verlichting van de ledigingsklachten.

Tamsulosine verlicht ook de vullingsklachten in de ontwikkeling, waarbij instabiliteit van de urineblaas ook een belangrijke rol speelt. De effecten op symptomen van vulling en lediging van de urineblaas worden behouden tijdens langdurige behandeling. De noodzaak voor operatief ingrijpen of katheterisatie wordt door deze effecten significant uitgesteld.

α_1 -adrenoceptorantagonisten kunnen via vermindering van de perifere weerstand bloeddrukdaling veroorzaken. Tijdens onderzoek met tamsulosine is geen klinisch relevante daling van de bloeddruk waargenomen bij normotensieve patiënten.

Pediatrie patiënten

Er is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dose-ranging studie 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 volgende 3 doseringsniveaus van tamsulosine (laag [0,001 tot 0,002 mg/kg], medium [0,002 tot 0,004 mg/kg] en hoog [0,004 tot 0,008 mg/kg]) of placebo. Het primair eindpunt was het aantal patiënten waarbij de detrusor leak point pressure (LLP) verlaagd was tot < 40 cm H₂O, gebaseerd op twee evaluaties op dezelfde dag. Secundaire eindpunten waren: absolute en procentuele verandering van detrusor leak point pressure ten opzichte van baseline, verbetering of stabilisatie van hydronefrose en hydro-ureter, verandering van urinevolumes verkregen door katheterisatie en het aantal keren nat op het moment van katheterisatie zoals vastgelegd in katheterisatiedagboeken. 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. Voor geen van de doseringsniveaus werd een dosisrespons 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 wanneer het middel wordt toegediend kort na de maaltijd. De uniformiteit van de absorptie kan worden bevorderd door tamsulosine altijd na dezelfde dagelijkse maaltijd te gebruiken.

Tamsulosine vertoont een lineaire kinetiek.

Na een enkele dosis tamsulosine na de maaltijd worden maximale plasmaconcentraties van tamsulosine na ongeveer 6 uur bereikt. De steady state wordt bij opeenvolgende doses op de vijfde dag bereikt, wanneer de C_{max} bij patiënten met ongeveer twee derde verhoogd is ten opzichte van een eenmalige dosis. Dit resultaat werd enkel verkregen bij oudere patiënten maar eenzelfde resultaat wordt verwacht bij jongere patiënten.

Er bestaat een aanzienlijke variatie in plasmaconcentraties van tamsulosine tussen patiënten, zowel na een enkele dosis als na meer doses.

Distributie

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

Biotransformatie

Tamsulosine heeft een laag metabolisch 'first pass effect'. Tamsulosine bevindt zich voornamelijk in onveranderde vorm in het plasma. Metabolisme van tamsulosine vindt plaats in de lever.

Bij onderzoeken met ratten werd in de praktijk 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 tamsulosinehydrochloride. Remming van CYP3A4- en CYP2D6-enzymen die geneesmiddelen metaboliseren kan leiden tot een toegenomen blootstelling aan tamsulosinehydrochloride (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

De metabolieten zijn niet zo effectief en toxisch als het actieve geneesmiddel zelf.

Eliminatie

Tamsulosine en zijn metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden, waarbij ongeveer 9% van de dosis in onveranderde vorm aanwezig is.

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

Er is geen verlaging van de dosis tamsulosine nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde toediening zijn uitgevoerd bij muizen, ratten en honden. Daarnaast werd reproductieve toxiciteit onderzocht in ratten, carcinogeniteit in muizen en ratten en genotoxiciteit *in vivo* en *in vitro*. Het algemene toxiciteitsprofiel van hoge doseringen tamsulosine, komt overeen met het farmacologische effect geassocieerd met alfa-adrenerge antagonisten.

Na toediening van zeer hoge doses aan honden, werden veranderingen op het ecg waargenomen. Dit effect wordt als klinisch niet relevant beschouwd. Tamsulosine vertoonde geen relevante genotoxische eigenschappen.

Bij vrouwelijke ratten en muizen is een toegenomen incidentie gezien van proliferatieve veranderingen in de borstklieren. Deze resultaten, die waarschijnlijk indirect verband houden met hyperprolactinemie, vonden alleen plaats na hoge doseringen en worden als niet klinisch relevant beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Microkristallijne cellulose

Methylacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1) dispersie 30% (bevat natriumlaurylsulfaat, polysorbaat 80)

Dibutylsebaaat

Colloïdaal waterhoudend silicium
Polysorbaat 80
Calciumstearaat

Capsule onderhelft

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Capsule bovenhelft

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)
Indigotine – FD&C Blue2 (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVDC-aluminium blisterverpakking, vouwdoos.
Verpakkingsgrootte: 10, 20, 30, 50, 90, 100 capsules.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praag 10
Tsjechië

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

RVG 132345

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 en 4.4: 6 augustus 2024.

