

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamsulosine HCl Sun 0,4 mg , capsules met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule met verlengde afgifte bevat als werkzaam bestanddeel 400 microgram tamsulosine hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Een capsule met verlengde afgifte bevat 0,0353 mg zonnegeel, 0,0013 mg Ponceau 4R, 0,0008 mg briljantblauw en 0,0019 mg azorubine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte.

Bruin/oranje capsules, grootte "2", met de letter "R" op het kapje en "TSN400" met zwarte inkt op de romp gedrukt. De capsule bevat witte tot nagenoeg witte granules.

### 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*

Oraal gebruik.

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 niet fijn gemaakt of gekauwd te worden omdat hierdoor de gereguleerde afgifte van het werkzame bestanddeel wordt aangetast.

*Gebruik bij nierinsufficiëntie*

Bij nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig.

*Gebruik bij leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig (zie ook rubriek 4.3).

*Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van tamsulosine bij pediatrische patiënten.

De veiligheid en werkzaamheid van tamsulosine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

### 4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, inclusief geneesmiddel geïnduceerd angiooedeem, of voor één van de hulpstoffen vermeldt in rubriek 6.1.
- Voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie
- Ernstige leverinsufficiëntie

### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net als bij andere  $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist, kan bij het gebruik van tamsulosine, in individuele gevallen een bloeddrukval optreden; als gevolg hiervan kan in zeldzame gevallen syncope ontstaan. Bij het ontstaan van de eerste symptomen 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 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 (creatinineklaring < 10 ml/min), omdat deze niet zijn bestudeerd.

Het "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS, een variant van het kleine pupilsyndroom) is waargenomen tijdens cataract- en glaucoomchirurgie bij een aantal patiënten onder behandeling met tamsulosine hydrochloride, 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 1-2 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 cataract- of glaucoomoperatie.

Het instellen van tamsulosine hydrochloride therapie bij patiënten voor wie cataract- of glaucoomoperatie gepland staat, wordt niet aangeraden. 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 zijn behandeld, om zich ervan te verzekeren dat de juiste voorzorgsmaatregelen worden genomen om IFIS tijdens de operatie te kunnen ondervangen.

Tamsulosine hydrochloride mag niet gelijktijdig worden gegeven met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol) bij patiënten met een CYP2D6 langzame metaboliseerder fenotype.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met tamsulosine hydrochloride met sterke (bijv. ketoconazol) en matige (bijv. erytromycine) CYP3A4 remmers (zie rubriek 4.5).

Allergische reacties op één van de kleurstoffen azorubine (E122), Ponceau 4R (E124) en zonnegeel (E110) kunnen optreden.

#### Andere ingrediënten

Tamsulosine HCl Sun bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

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

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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 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 tamsulosine hydrochloride met sterke CYP3A4-remmers kan leiden tot een toegenomen blootstelling aan tamsulosine hydrochloride. Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een bekende sterke CYP3A4-remmer) resulteerde in een toename van de AUC en C<sub>max</sub> van tamsulosine hydrochloride met respectievelijk factor 2,8 en 2,2.

Tamsulosine hydrochloride mag niet gelijktijdig worden gegeven met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol) bij patiënten met een CYP2D6 langzame metaboliseerder fenotype.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling van tamsulosine hydrochloride met sterke (bijv. ketoconazol) en matige (bijv. erytromycine) CYP3A4 remmers.

Gelijktijdige toediening van tamsulosine hydrochloride met paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, resulteerde in een toename van de AUC en C<sub>max</sub> van tamsulosine met respectievelijk factoren 1,3 en 1,6; maar deze verhogingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Er is een theoretisch risico op een versterkt hypotensief effect bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen, waaronder anesthetica en andere  $\alpha$ 1-adrenoceptorantagonisten.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tamsulosine is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Ejaculatie stoornissen zijn waargenomen bij korte en lange termijn klinische studies met tamsulosine. Gebeurtenissen van ejaculatie stoornis, retrograde ejaculatie en ejaculatie falen zijn gemeld in de post toelatingsfase.

#### 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 wazig zien, duizeligheid en syncope.

#### 4.8 Bijwerkingen

In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen beschreven per frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC)

Systeem Orgaanklasse	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1./10.000	Niet bekend
----------------------	--------------------------	-----------------------------	----------------------------------	---------------------------	-------------

Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid (1,3%)	Hoofdpijn	Syncope		
Oogaandoeningen					Wazig zien*, visuele beperking*
Hartaandoeningen		Palpitaties			
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rhinitis			Epistaxis*
		Obstipatie, diarree, misselijkheid, braken			Droge mond*
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, jeuk en urticaria	Angio-oedeem	Stevens-Johnson syndroom	Erythema multiforme*, exfoliatieve dermatitis*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie, ejaculatie falen			Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie			

\*waargenomen post-marketing

Tijdens post-marketing surveillance is het zich voordoen van een klein pupil situatie, dat bekend staat als Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) tijdens cataract- en glaucoomchirurgie 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 tamsulosine.

Aangezien dit spontaan gerapporteerde, wereldwijde post-marketing ervaring bijwerkingen 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, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9. Overdosering

Symptomen

Overdosering met tamsulosine hydrochloride kan mogelijk resulteren in ernstige hypotensieve effecten, duizeligheid en malaise. 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, dan kunnen volumevergroeters toegediend worden en, indien nodig, vasopressoren worden gebruikt.

De nierfunctie moet worden gecontroleerd 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:  $\alpha_1$ -adrenoreceptor antagonisten, ATC code: G04C A02.

Preparaten voor de exclusieve behandeling van prostaataandoeningen.

#### Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan de postsynaptische  $\alpha_1$ -adrenoceptoren, voornamelijk aan subtype  $\alpha_{1A}$  en  $\alpha_{1D}$ . 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 de gladde spieren in de prostaat en urethra te verminderen, waardoor de ledigingsklachten verbeterd worden.

Het geneesmiddel verbetert ook het complex van vullingsklachten, waarbij instabiliteit van de blaas een belangrijke rol speelt. Deze effecten op de vulling- en ledigingsklachten worden behouden gedurende langdurige therapie. De noodzaak voor operatief ingrijpen of katheterisatie wordt significant uitgesteld.

$\alpha_1$ -adrenoceptor antagonist kunnen door het verlagen van de perifere weerstand bloeddrukdaling veroorzaken.

Tijdens studies met tamsulosine is geen klinisch relevante bloeddrukdaling waargenomen.

**Pediatrie**  
Pediatrie Er is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dose-ranging studie uitgevoerd bij kinderen met neuropatische 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]) van placebo. Het primair eindpunt was het aantal patiënten waarbij de detrusor leak point pressure (LLP) verlaagd was tot <40 cm H<sub>2</sub>O, 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 katherisatie en het aantal keren nat op het moment van de katherisatie zoals vastgelegd in katherisatiedagboeken. 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 hydrochloride wordt uit de darm geabsorbeerd en de biobeschikbaarheid is bijna volledig.

Absorptie van tamsulosine hydrochloride wordt verminderd door een recente maaltijd. De uniformiteit van de absorptie kan worden bevorderd wanneer de patiënt Tamsulosine HCl Sun altijd na dezelfde maaltijd inneemt.

Tamsulosine laat lineaire kinetiek zien.

Na een enkele dosis tamsulosine na de maaltijd worden maximale plasmaconcentraties van tamsulosine bereikt na ongeveer 6 uur. In de steady state, die bij opvolgende doses op de vijfde dag wordt bereikt, is de C<sub>max</sub> bij patiënten met ongeveer tweederde verhoogd 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.

### **Verdeling**

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

### **Biotransformatie**

Tamsulosine heeft een laag first pass effect, omdat het langzaam wordt gemetaboliseerd. Tamsulosine bevindt zich voornamelijk in onveranderde werkzame vorm in het plasma. Het wordt in de lever gemetaboliseerd.

Bij ratten werd er nauwelijks 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 tamsulosine hydrochloride. Remming van CYP3A4 en CYP2D6 enzymen die geneesmiddelen metaboliseren kan leiden tot een toegenomen blootstelling aan tamsulosine hydrochloride (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Geen van de metabolieten is werkzamer dan het oorspronkelijke geneesmiddel.

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

### **Eliminatie**

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

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

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierinsufficiëntie.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitstudies met enkelvoudige en herhaalde toediening zijn uitgevoerd in muizen, ratten en honden.

Daarnaast zijn er ook reproductietoxiciteitstudies uitgevoerd in ratten en carcinogeniteitstudies in muizen en ratten. Genotoxiciteit werd bestudeerd *in vivo* en *in vitro*.

Het algemene toxiciteitsprofiel van hoge doseringen tamsulosine, komt overeen met de bekende farmacologische werking van de  $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonisten.

Na toediening van zeer hoge doses aan honden worden 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 van de borstklieren. Deze resultaten worden waarschijnlijk gemedieerd door hyperprolactinaemie en vonden alleen plaats na hoge doseringen en worden als niet relevant beschouwd.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Capsule inhoud:*

Microkristallijne cellulose PH101

Magnesiumstearaat

Methylacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)

Natriumhydroxide

Triacetine

Titaandioxide (E171)

Gezuiverde talk.

*Capsule onderhelft (romp):*

Gelatine

Zonnegeel (E110)

Ponceau 4R (E124)

Chinoline geel (E104)

Briljantblauw (E133)

Titaandioxide (E171).

*Capsule bovenhelft (kapje):*

Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

Briljantblauw (E133)

Azorubine (E122)

Titaandioxide (E171).

Drukinkt:

Schellak

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide.

### 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/PVdC/Alu blisterverpakking.

Verpakkingen met 1, 2, 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 of 200 capsules met verlengde 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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

RVG 34075

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

6 augustus 2007 / 4 november 2010

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.1-4.5, 4.7-4.9 en 5.2: 22 september 2022