

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamsulosine Retard Sandoz 0,4 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,4 mg tamsulosinehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 17,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Bruine, ronde, biconvexetablet bedrukt met “0.4” aan één kant en “SZ” aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van lage-urinesymptomen (LUTS) in samenhang met goedaardige prostaathyperplasie (BPH).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén tablet per dag kan worden ingenomen ongeacht voedsel.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet moet in haar geheel worden ingeslikt en mag niet worden geplet of gekauwd, omdat dat zal interfereren met de verlengde afgifte van de werkzame stof.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie: er is geen aanpassing van de dosering vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie: er is geen aanpassing van de dosering vereist bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.3)

Pediatrische patiënten

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid, met inbegrip van medicamenteus angio-oedeem, voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie.

Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met andere alfa1-blokkers, kan in individuele gevallen een daling van de bloeddruk optreden tijdens behandeling met tamsulosine, wat in zeldzame gevallen kan leiden tot een syncope. Bij de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakte), moet de patiënt gaan zitten of liggen tot de symptomen verdwenen zijn.

Voordat een behandeling met tamsulosine wordt gestart, moet de patiënt worden onderzocht om de aanwezigheid uit te sluiten van andere aandoeningen die dezelfde symptomen kunnen veroorzaken als goedaardige prostaathyperplasie. Een rectaal toucher en zo nodig bepaling van het prostaatspecifieke antigeen (PSA) moeten worden uitgevoerd voor de start van de behandeling en op regelmatige tijdstippen daarna.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 10 ml/min) omdat die patiënten niet werden onderzocht.

Het 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van kleinepupilsyndroom) werd waargenomen tijdens cataract- en glaucoomchirurgie bij sommige patiënten die werden of voorheen werden behandeld met tamsulosine. IFIS kan leiden tot meer procedurale complicaties tijdens de operatie. Het wordt niet aanbevolen een behandeling met tamsulosine te starten bij patiënten bij wie cataract- of glaucoomchirurgie gepland is.

Stopzetting van tamsulosine 1-2 weken voor cataract- of glaucoomchirurgie wordt anekdotisch als nuttig beschouwd, maar het voordeel van stopzetting van de behandeling is niet aangetoond. Een IFIS is ook gerapporteerd bij patiënten die tamsulosine gedurende een langere periode hadden stopgezet voor chirurgie.

Bij de preoperatieve evaluatie moeten de chirurg en het oftalmologische team navragen of patiënten die gepland staan voor cataract- of glaucoomchirurgie, behandeld worden of werden met tamsulosine om ervoor te zorgen dat geschikte maatregelen worden genomen om het IFIS te behandelen tijdens de operatie.

Tamsulosine mag niet worden gegeven in combinatie met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een zwak CYP2D6-metabolisme.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van tamsulosine in combinatie met sterke en matige remmers van CYP3A4 (zie rubriek 4.5).

Tamsulosine Retard Sandoz bevat lactose en natrium

Tamsulosine tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen. Er werden geen interacties gezien als tamsulosine werd gegeven samen met atenolol, enalapril of theofylline. Concomitant cimetidine verhoogt en concomitant furosemide verlaagt de plasmaconcentraties van tamsulosine, maar aangezien de spiegels binnen de normale waarden blijven, hoeft de dosering niet te worden veranderd.

In vitro veranderen diazepam, propranolol, trichloormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine en warfarine de vrije fractie van tamsulosine in humaan plasma niet. Omgekeerd heeft tamsulosine ook geen effect op de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichloormethiazide en chloormadinon.

Diclofenac en warfarine kunnen echter de eliminatiesnelheid van tamsulosine verhogen.

Concomiterende toediening van tamsulosine met sterke CYP3A4-remmers kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan tamsulosine. Concomiterende toediening met ketoconazol (een bekende sterke CYP3A4-remmer) resulteerde in een stijging van de AUC en de C_{max} van tamsulosine met respectievelijk factor 2,8 en 2,2.

Tamsulosine mag niet worden gegeven in combinatie met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een zwak CYP2D6-metabolisme.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van tamsulosine in combinatie met sterke en matige remmers van CYP3A4.

Concomiterende toediening van tamsulosine met paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, resulteerde in een stijging van de C_{max} en de AUC van tamsulosine met respectievelijk factor 1,3 en 1,6, maar die stijging werd niet als klinisch relevant beschouwd

Er is een theoretisch risico op verhoogd hypotensief effect bij concomitante toediening met geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen, waaronder anesthetica en andere alfa₁-adrenoceptorantagonisten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tamsulosine is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

In korte en lange klinische studies met tamsulosine werden ejaculatiestoornissen waargenomen. Ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie en ejaculatiefalen zijn gerapporteerd in de postmarketingfase.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Maar de patiënten moeten weten dat sufheid, wazig zicht, duizeligheid en syncope kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Tamsulosine tablet met verlengde afgifte werd geëvalueerd in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De bijwerkingen waren meestal licht en hun incidentie was doorgaans laag. De frequentste bijwerking was abnormale ejaculatie, opgetreden bij ongeveer 2% van de patiënten.

Vermoede bijwerkingen die zijn gemeld met tamsulosine tabletten met verlengde afgifte of een alternatieve galenische vorm van tamsulosine, waren:

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), met inbegrip van geïsoleerde meldingen, niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid (1,3%)

Soms: hoofdpijn

Zelden: syncope

Oogaandoeningen

Niet bekend: wazig zicht*, gezichtsstoornis*

Hartaandoeningen

Soms: hartkloppingen

Bloedvataandoeningen

Soms: orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: rinitis

Niet bekend: epistaxis*

Maag-darmstelselaandoeningen

Soms: nausea, braken, constipatie, diarree

Niet bekend: droge mond*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: rash, pruritus, urticaria

Zelden: angio-oedeem

Zeer zelden: Stevens-Johnsonsyndroom

Niet bekend: erythema multiforme*, exfoliatieve dermatitis*

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: ejaculatiestoornissen waaronder retrograde ejaculatie en ejaculatiefalen

Zeer zelden: priapisme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: asthenie

*Postmarketing geobserveerd

Zoals met andere alfablokkers kunnen sufheid, wazig zicht, droge mond of oedeem optreden.

Tijdens de postmarketingbewaking werd een situatie van kleine pupil tijdens cataract- en glaucoomchirurgie, bekend als Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS), in verband gebracht behandeling met tamsulosine (zie ook rubriek 4.4).

Postmarketingervaring: naast de bovenvermelde bijwerkingen zijn voorkamerfibrillatie, ritmestoornis, tachycardie en dyspneu gemeld bij gebruik van tamsulosine. Aangezien deze spontaan gemelde voorvallen afkomstig zijn van postmarketingervaring wereldwijd, kunnen de frequentie van de voorvallen en het oorzakelijke verband met tamsulosine 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met tamsulosine kan resulteren in een sterke daling van de bloeddruk. Ernstige effecten van lage bloeddruk werden waargenomen bij verschillende niveaus van overdosering.

Behandeling

Bij optreden van acute hypotensie na een overdosering moet cardiovasculaire ondersteuning worden gegeven. De bloeddruk kan worden hersteld en de hartfrequentie kan weer worden genormaliseerd door de patiënt te laten liggen. Als dat niet volstaat, moeten volume-expanders en zo nodig vasopressoren worden gebruikt. De nierfunctie moet worden gevolgd en er moeten algemene ondersteunende maatregelen worden toegepast. Dialyse zal waarschijnlijk niet helpen omdat tamsulosine zeer sterk gebonden is aan plasmaproteïnen.

Er kunnen maatregelen worden genomen zoals braken om de absorptie te verminderen. Als het gaat om grote hoeveelheden, kan een maagspoeling worden toegepast en kunnen actieve kool en een osmotisch laxermiddel zoals natriumsulfaat worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alfa-adrenoceptorantagonisten.

ATC-code: G04C A02. Bereiding voor de exclusieve behandeling van prostaatlijden.

Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt zich selectief en concurrentieel aan postsynaptische alfa₁-receptoren, vooral het subtype alfa_{1A}, wat resulteert in relaxatie van het gladde spierweefsel van de prostaat, waardoor de spanning vermindert.

Farmacodynamische effecten

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroomsnelheid door de spanning van de gladde spieren in de prostaat en de urethra te verlagen, waardoor de obstructie wordt opgeheven. Het verbetert ook het complex van irritatieve en obstructieve symptomen, waarbij blaasinstabiliteit en spanning van de gladde spieren van de lage urinewegen een belangrijke rol spelen. Alfa₁-blokkers kunnen de bloeddruk verlagen door de perifere weerstand te verlagen. Er werd geen klinisch significante daling van de bloeddruk waargenomen in studies met tamsulosine.

Pediatrische patiënten

Er werd een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde dosisbepalingsstudie uitgevoerd bij kinderen met een neurogene blaas. In het totaal werden 161 kinderen (in de leeftijd van 2 tot 16 jaar) gerandomiseerd en behandeld met tamsulosine in 1 van de volgende 3 doseringen (lage [0,001 tot 0,002 mg/kg], gemiddelde [0,002 tot 0,004 mg/kg] en hoge [0,004 tot 0,008 mg/kg] dosering) of een placebo. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten waarbij de detrusorlekpuntdruk (LPP) daalde tot < 40 cm H₂O bij twee evaluaties op dezelfde dag. Secundaire eindpunten waren: de absolute en de percentuele daling van de detrusorlekpuntdruk ten opzichte van de beginwaarde, een verbetering of stabilisering van hydronefrose en hydro-ureter en een verandering van de urinevolumes bij katheterisatie en het aantal episoden van urineverlies op het ogenblik van de katheterisatie zoals genoteerd in het katheterisatiedagboek. Er was geen statistisch significant verschil in de primaire of secundaire eindpunten tussen de placebogroep en de 3 tamsulosinegroepen. Met geen enkele dosering werd een dosisrespons waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tamsulosine toegediend als een tablet met verlengde afgifte wordt in de darmen geabsorbeerd en zijn biologische beschikbaarheid is ongeveer 55-59%. Er wordt een consistente, trage afgifte van tamsulosine verkregen binnen de hele spreiding van pH-waarden die in het maag-

darmkanaal worden teruggevonden, met weinig fluctuatie over 24 uur. De snelheid en de mate van absorptie van tamsulosine toegediend als een tablet met verlengde afgifte worden niet beïnvloed door voedselinname.

Tamsulosine vertoont een lineaire kinetiek.

Na toediening van een enkele dosis van tamsulosine in nuchtere toestand bereiken de plasmaconcentraties van tamsulosine een piek na een mediane tijd van 6 uur. In evenwichtstoestand, die bij herhaalde toediening wordt bereikt na 4 dagen, bereiken de plasmaconcentraties van tamsulosine een piek na 4 tot 6 uur in nuchtere toestand en na een maaltijd. De piekplasmaconcentraties stijgen van ongeveer 6 ng/ml na de eerste dosis tot 11 ng/ml in evenwichtstoestand.

Als gevolg van de kenmerken van verlengde afgifte van de tablet bedraagt de dalconcentratie van tamsulosine in het plasma 40% van de piekplasmaconcentratie in nuchtere toestand en na een maaltijd.

Er is een sterke interindividuele variatie in de plasmaconcentraties zowel na eenmalige als na herhaalde toediening.

Distributie

Bij mannelijke patiënten bindt tamsulosine zich voor ongeveer 99% aan plasmaproteïnen en is het distributievolume klein (ongeveer 0,2 l/kg).

Biotransformatie

Tamsulosine heeft een laag eerstestapage-effect en wordt traag gemetaboliseerd. In het plasma komt tamsulosine grotendeels voor in de vorm van onveranderd geneesmiddel. Het wordt gemetaboliseerd in de lever.

Bij ratten werd nauwelijks enige inductie van microsomale leverenzymen door tamsulosine gezien.

Geen van de metaboliëten is actiever dan de originele verbinding.

Eliminatie

Tamsulosine en zijn metaboliëten worden hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine. De urinaire recuperatie van onveranderd geneesmiddel wordt geraamd op ongeveer 4-6% van de dosis, toegediend als een tablet met verlengde afgifte.

Na een enkele dosis tamsulosine en in evenwichtstoestand werd een eliminatiehalfwaardetijd gemeten van respectievelijk ongeveer 19 en 15 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij enkele en herhaalde dosering uitgevoerd bij muizen, ratten en honden. Voorts werd onderzoek van de reproductietoxiciteit uitgevoerd bij ratten en onderzoek van het carcinogene potentieel bij muizen en ratten en werd de genotoxiciteit onderzocht *in vivo* en *in vitro*.

Het algemene toxiciteitsprofiel zoals gezien met hoge doses tamsulosine is consistent met de bekende farmacologische effecten van alfa-adrenerge blokkers. Bij zeer hoge doses veranderde het ecg bij honden. Die respons wordt klinisch niet relevant geacht. Tamsulosine vertoonde geen relevante genotoxische eigenschappen.

Er werd een verhoogde incidentie van proliferatieve veranderingen van de borstklieren bij vrouwelijke ratten en muizen gerapporteerd. Die bevindingen waren toe te schrijven aan hyperprolactinemie en zijn alleen opgetreden bij hoge doses en worden als irrelevant beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydraat
Polyethyleenoxide
Butylhydroxytolueen
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Filmomhulling van de tablet

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 400
Titaandioxide (E 171)
Talk
Chinolinegeel (bevat natrium) (E 104)
Karmijn (E 120)
Zwart ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking,

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 80, 90, 100 en 200 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE398124

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/2011

Datum van verlenging van de vergunning: 12/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2020