

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ranomax 400 microgram capsules met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAME NSTELLING

Elke capsule met verlengde afgifte bevat als actief ingrediënt 400 microgram tamsulosine hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte

Bruin/oranje capsules van grootte “2” met ‘R’ op de dop en ‘TSN400’ in het zwart op het lichaam gedrukt. De capsules bevatten 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

Oraal gebruik.

Eén capsule per dag, te worden ingenomen na het ontbijt of de eerste maaltijd van de dag.

De capsule moet in haar geheel worden ingeslikt en mag niet worden stuk gebeten of gekauwd omdat dat interfereert met de gewijzigde afgifte van het werkzame bestanddeel.

##### *Gebruik bij nierinsufficiëntie*

Bij nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig.

##### *Gebruik bij leverinsufficiëntie*

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

##### *Pediatrische populatie*

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

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

De beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, inclusief geneesmiddelgeïnduceerd angio-oedeem of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met andere  $\alpha$ -1-adrenoceptorantagonisten, kan in individuele gevallen een bloeddrukdaling optreden tijdens behandeling met tamsulosine, als gevolg waarvan zelden een syncope kan ontstaan. Bij de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakte) moet de patiënt gaan zitten of liggen tot de symptomen verdwijnen.

Vooraleer een behandeling met tamsulosine te starten, moet de patiënt worden onderzocht om andere aandoeningen uit te sluiten die dezelfde symptomen zouden kunnen veroorzaken als benigne prostaathyperplasie.

Digitaal rectaal onderzoek en, wanneer nodig, bepaling van prostaatspecifiek antigeen (PSA) dienen voor de behandeling uitgevoerd te worden en daarna met regelmatige intervallen.

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

Het “intraoperatieve slappe-irissyndroom” (IFIS, een variant van het kleinepupilsyndroom) werd tijdens cataract- en glaucoomchirurgie waargenomen bij sommige patiënten die met tamsulosine hydrochloride werden behandeld of vroeger met tamsulosine waren behandeld. Een IFIS kan het risico van complicaties met het oog verhogen tijdens en na de operatie.

Het staken van tamsulosine hydrochloride 1-2 weken voorafgaand aan cataract- of glaucoomchirurgie wordt anekdotisch als behulpzaam beschouwd, maar het voordeel van het staken van de behandeling is niet aangetoond. IFIS is ook gemeld bij patiënten die met tamsulosine gestopt waren gedurende een langere periode voorafgaand aan cataract- of glaucoomchirurgie.

Het is niet raadzaam tamsulosine te starten bij patiënten bij wie cataractchirurgie wordt voorzien.

Tijdens de pre-operatieve evaluatie, moeten chirurgen en oogheelkundige teams er rekening mee houden of patiënten die cataract- of glaucoomchirurgie moeten ondergaan behandeld zijn of worden met tamsulosine om ervoor te zorgen dat passende maatregelen zullen worden getroffen om de IFIS te behandelen tijdens de operatie.

Tamsulosine hydrochloride mag niet worden gegeven in combinatie met sterke CYP3A4-remmers (bv. ketoconazole) bij patiënten met een traag metaboliseerders CYP2D6 fenotype.

Tamsulosine hydrochloride moet met voorzichtigheid worden toegepast in combinatie met sterke (bv. ketoconazole) en matige (bv. erythromycine) CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

Er kunnen allergische reacties optreden door aanwezigheid van kleurstoffen azorubine (E122), ponceau 4R (E124) en oranjegeel (E110).

Andere ingrediënten

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

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Er werden geen interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van tamsulosine hydrochloride met atenolol, enalapril of theofylline.

Gelijktijdige toediening van cimetidine verhoogt en van furosemide verlaagt de plasmaconcentraties van tamsulosine, maar doordat de spiegels binnen de normale waarden blijven, hoeft de dosering niet te worden aangepast.

*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, echter, kunnen de eliminatiesnelheid van tamsulosine verhogen.

Gelijktijdige toediening van tamsulosine hydrochloride met sterke remmers van CYP3A4 kunnen leiden tot verhoogde blootstelling aan tamsulosine hydrochloride. Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een bekende sterke CYP3A4-remmer) resulteerde in een toename van de AUC en Cmax van tamsulosine hydrochloride met een factor van 2,8 en 2,2 respectievelijk.

Tamsulosine hydrochloride mag niet worden gegeven in combinatie met sterke CYP3A4-remmers (bv. ketoconazole) bij patiënten met een traag metaboliseerders CYP2D6 fenotype.

Tamsulosine hydrochloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met sterke (bv. ketoconazole) en matige (bv. erythromycine) CYP3A4-remmers.

Gelijktijdige toediening van tamsulosine hydrochloride met paroxetine, een sterke remmer van CYP2D6, resulteerde in een Cmax en AUC van tamsulosine die was toegenomen met een factor 1,3 en 1,6 respectievelijk, maar deze verhogingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Er is een theoretisch risico op een versterkt hypotensief effect wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met 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 werden waargenomen tijdens korte en lange termijn klinische studies met tamsulosine. Episodes van ejaculatie stoornis, retrograde ejaculatie en afwezigheid van ejaculatie werden gemeld in de post-vergunning fase.

#### 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 wazig zicht, duizeligheid en syncope .

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden beschreven per frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC) in de onderstaande tabel.

Orgaansysteem	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
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid (1.3%)	hoofdpijn	syncope		
Oogaandoeningen					Wazig zien*, Zichtsver-

					slechtering *
Hart-aandoeningen		palpataties			
Bloedvat-aandoeningen		orthostatische hypotensie			
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Rinitis			Epistaxis*
Maag-darmstelsel- aandoeningen		Constipatie, diarree, misselijkheid, braken;			Droge mond*
Huid- en onderhuid- aandoeningen		uitslag, jeuk en urticaria	angio-oedeem	Stevens- Johnson syndroom	Erythema multiforme *, Exfoliatieve dermatitis*
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Ejaculatie stoornis, Retrograde ejaculatie, Afwezigheid van ejaculatie			priapisme	
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen		Asthenie			

\*Geobserveerd postmarketing

Tijdens de postmarketingsurveillance werd tijdens cataract- en glaucoomchirurgie het kleinepupilsyndroom, bekend als het intraoperatieve floppy-irissyndroom (IFIS), in verband gebracht met een behandeling met tamsulosine (zie ook rubriek 4.4).

Post marketing ervaring : toegevoegd aan de lijst van bijwerkingen hierboven, atriale fibrillatie, arrytmie, tachycardie en dyspnoe werden gemeld bij gebruik van tamsulosine. Gezien deze spontaan gemelde bijwerkingen resultaat zijn van wereldwijde post marketing ervaring, kan de frequentie van de bijwerkingen en de rol van tamsulosine niet betrouwbaar worden ingeschat met betrekking tot de causaliteit.

#### **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 nationale meldsysteem :

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsprodukten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
1000 Brussel Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9 Overdosering**

##### **Symptomen**

Overdosering met tamsulosine hydrochloride kan mogelijk leiden tot ernstige hypotensieve effecten, duizeligheid en malaise. Ernstige hypotensieve effecten zijn waargenomen op verschillende niveaus van overdosering.

## **Behandeling**

Bij acute hypotensie na overdosering moet een cardiovasculaire ondersteuning worden gegeven. De bloeddruk kan worden hersteld en de hartfrequentie kan worden genormaliseerd door de patiënt te laten neerliggen. Als dat niet helpt, kunnen volume-expanders en zo nodig vasopressoren worden gegeven. De nierfunctie moet worden gevolgd en er moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen. Dialyse heeft waarschijnlijk geen zin omdat tamsulosine zeer sterk bindt aan plasma-eiwitten. Maatregelen, zoals braken, kunnen worden genomen om opname te belemmeren. Als een grote hoeveelheid werd ingenomen, kan men een maagspoeling uitvoeren en actieve kool en een osmotisch laxeremiddel, zoals natriumsulfaat, toedienen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: **Alfa-adrenoreceptorantagonisten.**

ATC-code: G04C A02.

Producten enkel bestemd voor de behandeling van prostaatlijden.

#### Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan postsynaptische  $\alpha_1$ -adrenoceptoren, vooral de subtypes  $\alpha_{1A}$  en  $\alpha_{1D}$ , die het gladde spierweefsel van de prostaat en de uretra relaxeren.

#### Farmacodynamische effecten

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroom. Het vermindert de obstructie door het gladde spierweefsel van de prostaat en de uretra te relaxeren, waardoor de urinelozingssymptomen verbeteren.

Het verbetert ook het complex van vullingsklachten, waarbij instabiliteit van de blaas een belangrijke rol speelt.

Dit effect op de vullings- en ledigingsklachten wordt behouden gedurende langdurige therapie. De noodzaak voor operatief ingrijpen of catheterisatie wordt significant uitgesteld.

$\alpha_1$ -adrenoceptor antagonisten kunnen via vermindering van de perifere weerstand bloeddrukdaling veroorzaken. Tijdens klinisch onderzoek met tamsulosine is geen klinisch relevante daling van de bloeddruk waargenomen.

#### Pediatrische patiënten

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met verschillende dosisniveaus werd uitgevoerd 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 tot 0,008 mg/kg], of placebo. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten waarvan het detrusorlekpuntdruk (LPP) tot <40 cm H<sub>2</sub>O verminderde, gebaseerd op twee evaluaties op dezelfde dag. Secundaire eindpunten waren: feitelijke en procentuele verandering tegenover 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.

Statistisch werden geen significante verschillen gevonden tussen de placebogroep en één van de 3 tamsulosinedosisgroepen voor zowel het primaire eindpunt als de secundaire eindpunten. Er werd geen dosisrespons waargenomen voor geen enkel dosisniveau.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Tamsulosine hydrochloride wordt vanuit de darm geabsorbeerd en is bijna volledig biologisch beschikbaar.

Een recente maaltijd vermindert de absorptie van tamsulosine hydrochloride. Door tamsulosine 0,4 mg capsules met verlengde afgifte steeds in te nemen na dezelfde maaltijd, kan de patiënt zorgen voor een gelijkmatige absorptie.

Tamsulosine vertoont een lineaire kinetiek.

Na eenmalige toediening van tamsulosine na de maaltijd bereiken de plasmaconcentraties van tamsulosine een piek na een gemiddelde tijd van 6 uur. In evenwichtstoestand, die wordt bereikt na 5 dagen bij herhaalde toediening is de C<sub>max</sub> is ongeveer 2/3 hoger dan na toediening van een enkele dosis.

Hoewel dit werd vastgesteld bij bejaarde patiënten, is dezelfde bevinding te verwachten bij jongere patiënten.

De plasmaconcentraties verschillen sterk van de ene patiënt tot de andere, zowel bij eenmalige als bij herhaalde toediening.

#### Distributie

Bij de mens bindt tamsulosine voor ongeveer 99% aan plasmaproteïnen. Het distributievolume is klein (ongeveer 0,2 l/kg).

#### Biotransformatie

Tamsulosine kent een gering eerstestap-effect, het wordt traag gemetaboliseerd. In het plasma bevindt tamsulosine zich grotendeels in onveranderde actieve vorm. Het wordt gemetaboliseerd in de lever.

Bij ratten veroorzaakte tamsulosine nauwelijks enige inductie van de microsomale leverenzymen.

In vitro resultaten suggereren dat CYP3A4 en CYP2D6 ook betrokken zijn bij het metabolisme, met mogelijk geringe bijdrage aan tamsulosine hydrochloride metabolisme door andere CYP iso-enzymen. Remming van CYP3A4 en CYP2D6 geneesmiddelmetaboliserende enzymen kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan tamsulosine hydrochloride (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Geen van de metabolieten is actiever dan de moedermolecule.

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

#### Eliminatie

Tamsulosine en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine. Waarbij ongeveer 9% van de totale hoeveelheid aanwezig is als onveranderd actief bestanddeel.

Na eenmalige toediening van tamsulosine na een maaltijd en in evenwichtstoestand werd een eliminatiehalfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 10 en 13 uur gemeten.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek**

Er werden toxiciteitsstudies met eenmalige en herhaalde doses uitgevoerd bij muizen, ratten en honden.

Bovendien werd de reproductietoxiciteit onderzocht bij ratten, het carcinogeen potentieel bij muizen en ratten en de genotoxiciteit *in vivo* en *in vitro*.

Het algemene toxiciteitsprofiel van hoge doses tamsulosine strookt met de bekende farmacologische effecten van  $\alpha$ 1-adrenoceptorantagonisten.

Toediening van zeer hoge doses veroorzaakte ECG-afwijkingen bij honden. Die respons werd niet klinisch relevant geacht. Tamsulosine had geen relevante genotoxische eigenschappen.

Er werd een verhoogde incidentie van proliferatieve veranderingen van de borstklier bij vrouwelijke ratten en muizen gerapporteerd. Die afwijkingen worden waarschijnlijk gemedieerd door hyperprolactinemie, deden zich enkel voor bij toediening van hoge doses en worden als irrelevant beschouwd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Inhoud van de capsule:

Microkristallijne cellulose PH101

Magnesiumstearaat

Methacrylzuurethylacrylaatcopolymeer (1:1) dispersie

Natriumhydroxide

Triacetine

Titaniumdioxide (E171)

Zuivere talk.

Lichaam van de capsule:

Gelatine

Oranjegeel

Ponceau 4R (E124)

Chinolinegeel (E104)

Briljantblauw (E133)

Titaniumdioxide (E171).

Samenstelling van de dop:

Gelatine

Geel ijzeroxide (E172)

Briljantblauw blue (E133)

Azorubine (E122)

Titaniumdioxide (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**

Dit geneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

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

PVC/PVdC – Aluminiumblisterverpakking.

Verpakkingsgrootten van 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 en andere instructies**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

BE296581

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning : 17/12/2012

Datum van de hernieuwing van de vergunning : 04/11/2010 (CRD)

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

09/2022