

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamsulosine EG 0,4 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een capsule bevat 0,4 mg tamsulosinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte, hard

Oranje/olijfgroene capsule. De capsules bevatten witte tot gebroken witte korrels.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomen ter hoogte van de lagere urinewegen door een vergrote prostaat (benigne prostaathyperplasie).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Een capsule per dag na het ontbijt of de eerste maaltijd van de dag. De capsule in haar geheel inslikken met een glas water in staande of zittende houding (niet neerliggen). De capsule mag niet worden gebroken of open getrokken, want dat zou een invloed kunnen hebben op de afgifte van de langwerkende werkzame stof.

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor tamsulosine, met inbegrip van geneesmiddel geïnduceerd angio-oedema, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij andere  $\alpha_1$ -adrenoceptorantagonisten kan tijdens de behandeling met tamsulosine 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 liggen of zitten totdat de symptomen verdwenen zijn.

Vooraleer een behandeling met tamsulosine te starten, dient men de patiënt te onderzoeken om andere aandoeningen uit te sluiten die soortgelijke symptomen kunnen veroorzaken als BPH. De

prostaat moet rectaal worden onderzocht en zo nodig moet het PSA-gehalte worden gemeten vooraleer de behandeling te starten en opnieuw later op regelmatige tijdstippen.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van tamsulosine als de nierfunctie verminderd is (creatinineklaring < 10 ml/min.) bij gebrek aan ervaring bij dergelijke patiënten.

Angio-oedema werd zelden waargenomen na gebruik van tamsulosine.

De behandeling moet dan meteen beëindigd worden, de patiënt moet gecontroleerd worden tot verdwijning van het oedeem. Tamsulosine mag dan niet meer worden toegediend.

Bij sommige patiënten behandeld of eerder behandeld met tamsulosine hydrochloride, werd tijdens een cataractoperatie het Intraoperatieve Floppy Iris Syndroom (IFIS, een variant van het kleine pupil syndroom) opgemerkt. IFIS kan leiden tot een groter risico op complicaties van het oog tijdens en na de operatie.

Er zijn anekdotische meldingen dat het staken van het gebruik van tamsulosine hydrochloride 1 à 2 weken voorafgaand aan de cataractchirurgie zinvol is, maar het voordeel van stopzetting van de behandeling is niet vastgesteld. IFIS is ook gemeld bij patiënten die de behandeling met tamsulosine al langere tijd voor de cataractchirurgie hadden stopgezet.

Het instellen van een behandeling met tamsulosine hydrochloride bij patiënten bij wie cataractchirurgie is gepland, wordt niet aanbevolen. De cataract chirurg en oftalmoloog moeten tijdens de pre-operatieve beoordeling nagaan of de patiënten momenteel of in het verleden behandeld werden met tamsulosine. Dit om de gepaste maatregelen te kunnen nemen om IFIS tijdens de operatie onder controle te houden.

Tamsulosine hydrochloride mag niet in combinatie met sterke remmers van CYP3A4 worden gegeven aan patiënten die trage metabolisatie vertonen voor CYP2D6 fenotype.

Tamsulosine hydrochloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met sterke en matige remmers van CYP3A4 (zie rubriek 4.5).

#### Hulpsotffen

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 werd alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Er werden geen interacties waargenomen wanneer tamsulosine hydrochloride tegelijk 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, moet de dosering niet worden aangepast.

Diazepam, propranolol, trichlormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine en warfarine veranderen de vrije fractie van tamsulosine *in vitro* in humaan plasma niet. Ook verandert tamsulosine de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichlormethiazide en chloormadinon *in vitro* niet.

Diclofenac en warfarine kunnen echter de eliminatie van tamsulosine versnellen.

Gelijktijdige toediening van tamsulosine hydrochloride met sterke remmers van CYP3A4 kan leiden tot een grotere blootstelling aan tamsulosine hydrochloride. Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een bekende sterke CYP3A4-remmer) leidde tot een stijging van AUC en C<sub>max</sub> van tamsulosine

hydrochloride met een factor van respectievelijk 2,8 en 2,2. Tamsulosine hydrochloride mag niet in combinatie met sterke remmers van CYP3A4 worden gegeven aan patienten met een fenotype dat trage metabolisatie vertoont voor CYP2D6.

Tamsulosine hydrochloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met sterke en matige remmers van CYP3A4.

Gelijktijdige toediening van tamsulosine hydrochloride met paroxetine, een sterke remmer van CYP2D6, leidde tot een Cmax en AUC van tamsulosine die was gestegen met een factor van respectievelijk 1,3 en 1,6. Deze stijgingen worden echter niet als klinisch relevant beschouwd.

Gelijktijdige toediening van andere  $\alpha_1$ -adrenoreceptorantagonisten zou kunnen leiden tot hypotensieve effecten.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tamsulosine EG is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Ejaculatiestoornissen zijn waargenomen bij korte en lange termijn klinische studies met tamsulosine. Het optreden van ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie en uitblijven van zaadlozing zijn gemeld in de post vergunningsfase.

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

Het effect van tamsulosine op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen is niet bekend. De patiënten moeten evenwel weten dat tamsulosine duizeligheid kan veroorzaken.

#### 4.8 Bijwerkingen

	Vaak ( $\geq 1/100$ tot <1/10)	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot <1/100)	Zelden ( $\geq 1/10.000$ tot <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>Oogaandoeningen</b>					Wazig zien, visuele beperking
<b>Hartaandoeningen</b>		Palpitaties			
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Orthostatische hypotensie			
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		Rinitis			Epistaxis
<b>Maag- darmstelselaandoeningen</b>		Constipatie, diarree, nausea, braken			Droge mond
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Huiduitslag, pruritus, urticaria	Angio- oedeem	Stevens- Johnsonssyndroom	Erythema multiforme, Exfoliatieve dermatitis
<b>Voortplantingsstelsel- en</b>	Ejaculatie-			Priapisme	

<b>borstaandoeningen</b>	stoornissen waaronder retrograde ejaculatie en uitblijven van zaadlozing				
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Asthenie			

Tijdens post-marketing onderzoek werd het optreden van het kleine pupil syndroom, gekend als het Intraoperatieve Floppy Iris Syndroom (IFIS), gedurende een cataractoperatie geassocieerd met een tamsulosine behandeling (rubriek 4.4).

Postmarketingervaring: Naast de bovengenoemde bijwerkingen werden atriale fibrillatie, aritmie, tachycardie en dyspneu gerapporteerd in associatie met het gebruik van tamsulosine. Aangezien deze spontaan gerapporteerde voorvallen gebaseerd zijn op de wereldwijde postmarketingervaring, kunnen de frequentie van de voorvallen en de rol van tamsulosine met betrekking tot de oorzaak ervan niet op een betrouwbare manier 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 FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

#### **4.9 Overdosering**

Symptomen:

Acute overdosering met 5 mg tamsulosinehydrochloride is gemeld. Acute hypotensie (systolische bloeddruk van 70 mm Hg), braken en diarree zijn waargenomen. De behandeling bestond uit rehydratie en de patiënt kon diezelfde dag nog worden ontslagen.

Behandeling:

In het geval van acute hypotensie optredend na een overdosering, dient cardiovasculaire ondersteuning te worden gegeven. De bloeddruk en hartslag kunnen genormaliseerd worden door de patiënt neer te leggen. Indien dit niet helpt, dienen volume uitbreiders en, indien nodig, vasopressoren gebruikt te worden. De nierfunctie moet gecontroleerd worden en in het algemeen moeten ondersteunende maatregelen getroffen worden. Dialyse lijkt niet te helpen aangezien tamsulosine sterk gebonden is aan plasma eiwitten.

Maatregelen ter vermindering van de absorptie, zoals het opwekken van braken, of, bij grote hoeveelheden, maagspoelen, het toedienen van actieve kool en een osmotisch laxemiddel zoals natriumsulfaat, kunnen worden genomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

Tamsulosine is een  $\alpha_{1A}$ -adrenoreceptorantagonist. Het geneesmiddel wordt enkel gebruikt om aandoeningen van de prostaat te behandelen.

ATC-code: G04CA02

### Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan postsynaptische  $\alpha_{1A}$ -adrenoreceptoren, die de contractie van de gladdespiercellen mediëren. Binding aan die receptoren leidt tot relaxatie van het gladdespierweefsel van de prostaat en de uretra.

### Farmacodynamische effecten

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroomsnelheid door relaxatie van het gladdespierweefsel van de prostaat en de uretra waardoor de obstructie wordt opgeheven.

Het geneesmiddel verbetert ook de irritatieve en obstructieve symptomen waarbij contractie van het gladdespierweefsel in de lage urinewegen een belangrijke rol speelt.

Alfablokkers kunnen de bloeddruk verlagen door de perifere weerstand te verlagen. In studies met tamsulosine bij patiënten met een normale bloeddruk werd geen klinisch significante daling van de bloeddruk waargenomen.

Het effect van het geneesmiddel op de opslag- en lozingsymptomen blijft gehandhaafd op lange termijn. Dat maakt dat de nood aan een chirurgische behandeling significant kan worden uitgesteld.

### 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 à 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. Het secundaire eindpunt was: reële en procentagewijziging 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 als secundaire eindpunt. Er werd geen dosisrespons waargenomen voor geen enkel dosisniveau.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Tamsulosine wordt snel en nagenoeg volledig in de darmen geabsorbeerd. Eten voor inname van het geneesmiddel vertraagt de absorptie ervan. Een gelijkmatige absorptie kan worden verzekerd door tamsulosine steeds in te nemen na het ontbijt.

Tamsulosine heeft een lineaire kinetiek.

De piekplasmaspiegels worden bereikt ongeveer zes uur na inname van een enkele dosis van tamsulosine na een volledige maaltijd. Bij herhaalde toediening wordt de evenwichtstoestand bereikt na vijf dagen. De  $C_{max}$  is dan ongeveer twee derde hoger dan na een eenmalige dosis. Hoewel dat enkel werd aangetoond bij bejaarden, wordt een zelfde resultaat verwacht bij jongere patiënten.

De plasmaspiegels van tamsulosine kunnen enorm variëren van de ene patiënt tot de andere, zowel na eenmalige als na herhaalde toediening.

#### Distributie

Bij de mens bindt tamsulosine voor meer dan 99% aan plasmaproteïnen en is het distributievolume klein (0,2 l/kg).

#### Biotransformatie

Tamsulosine kent een gering eerstestapassage-effect. Tamsulosine wordt grotendeels in onveranderde vorm in het plasma teruggevonden. De stof wordt in de lever gemetaboliseerd.

In studies op ratten had tamsulosine maar een zwak inducerend effect op de microsomale leverenzymen.

De metaboliëten zijn niet zo doeltreffend en toxisch als de actieve medicatie zelf.

#### Eliminatie

Tamsulosine en zijn metaboliëten worden hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine, waarbij ongeveer 9% van de dosis in onveranderde vorm wordt teruggevonden.

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De toxiciteit na eenmalige en herhaalde toediening werd onderzocht bij muizen, ratten en honden. De toxiciteit voor het voortplantingsapparaat werd onderzocht bij ratten, de carcinogeniciteit bij muizen en ratten en de genotoxiciteit *in vivo* en *in vitro*.

De toxiciteit die wordt waargenomen bij toediening van hoge doses tamsulosine, is toe te schrijven aan het farmacologische effect van alfa-adrenerge antagonistën.

Bij toediening van zeer hoge doses aan honden werden ECG-afwijkingen waargenomen. Die zouden echter geen klinische betekenis hebben. Tamsulosine blijkt geen significante genotoxische eigenschappen te hebben.

Er werden sterkere proliferatieve veranderingen van de borstklieren waargenomen bij wijfjesratten en -muizen die werden blootgesteld aan tamsulosine. Die bevindingen zijn waarschijnlijk indirect toe te schrijven aan hyperprolactinemie, treden enkel op na toediening van hoge doses en worden als onbelangrijk beschouwd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### ***Inhoud van de capsule***

Microkristallijne cellulose  
Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer  
Polysorbaat 80  
Natriumlaurylsulfaat  
Triethylcitraat  
Talk

#### ***Huls van de capsule***

Gelatine

Indigokarmijn (E132)  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Blisterverpakkingen: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.  
Tablettencontainers: De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

PVC/PE/PVDC/Al- blisterverpakkingen met 10, 14, 15, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 90, 98, 100 of 200 capsules met gereguleerde afgifte  
HDPE tablettencontainers met kindveilige PP sluiting met 60 of 250 capsules met gereguleerde 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**

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

Tamsulosine EG 0,4 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard (blisterverpakking): BE284085  
Tamsulosine EG 0,4 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard (tablettencontainer): BE284103

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 mei 2006  
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 08 juni 2011

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

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2020

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2020