

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamsulosine Sandoz 0,4 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 0,4 mg tamsulosinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met gereguleerde afgifte

Oranje/olijfgroene, harde capsules met gereguleerde afgifte gevuld 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

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 populatie

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 voor tamsulosine, met inbegrip van geneesmiddel geïnduceerd angio-oedema, of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) van het product .
Vroegere orthostatische hypotensie (antecedenten van orthostatische hypotensie).
Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met andere α_1 -adrenoceptorantagonisten kan de bloeddruk in individuele gevallen dalen tijdens behandeling met tamsulosine en als gevolg daarvan kan zelden een syncope optreden. Bij de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakte) moet de patiënt gaan zitten of liggen tot de symptomen verdwijnen.

Concomitant gebruik van fosfodiësterase-5-remmers (bv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en tamsulosine kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie. Om het risico op ontwikkeling van posturale hypotensie te verkleinen, moet de patiënt een stabiele

behandeling met een alfablokker krijgen voor er wordt gestart met een fosfodiësterase-5-remmer.

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 prostaatspecifiek antigeengehalte (PSA) worden gemeten vooraleer de behandeling te starten en opnieuw later op regelmatige tijdstippen.

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

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.

Het "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS, een variant van het kleinepupilsyndroom) werd tijdens cataract- en glaucoomchirurgie beschreven bij patiënten die met tamsulosine werden behandeld of vroeger een behandeling met tamsulosine hadden gekregen. Een IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Het wordt niet aanbevolen een behandeling met tamsulosine te starten bij patiënten bij wie cataract- of glaucoomchirurgie is gepland.

Volgens anekdotische rapporten zou stopzetting van tamsulosine 1-2 weken voor cataract- of glaucoomchirurgie kunnen helpen, maar het nut van stopzetting van de behandeling moet nog worden bewezen. IFIS is ook gerapporteerd bij patiënten die tamsulosine gedurende een langere tijd hadden stopgezet voor cataract- of glaucoomchirurgie.

Tijdens de preoperatieve evaluatie moeten chirurgen en oogheeskundige teams nagaan of patiënten bij wie cataract- of glaucoomchirurgie wordt voorzien met tamsulosine worden of werden behandeld, teneinde gepaste maatregelen te nemen om het IFIS tijdens de operatie aan te pakken.

Bij patiënten met een fenotype van zwak CYP2D6-metabolisme mag tamsulosine niet worden gegeven in combinatie met sterke CYP3A4-remmers.

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

Tamsulosine Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule met gereguleerde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen.

Er werden geen interacties waargenomen bij inname van tamsulosine tegelijk met atenolol, enalapril of theofylline. Bij gelijktijdige toediening van cimetidine stijgen de plasmaconcentraties van tamsulosine en bij gelijktijdige toediening van furosemide dalen ze. Maar aangezien de concentratie van tamsulosine binnen de normale waarden blijft, moet de dosering niet worden aangepast.

In vitro veranderen noch diazepam noch propranolol, trichloormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine of warfarine de vrije fractie van

tamsulosine in humaan plasma. Tamsulosine verandert ook de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichloormethiazide en chloormadinon niet.

Er werden geen interacties vastgesteld tussen tamsulosine en amitriptyline, salbutamol, glibenclamide en finasteride in *in-vitrostudies* met fracties van levermicrosomen (die het met cytochroom P450 verbonden metaboliserend enzymstelsel vertegenwoordigen).

Diclofenac en warfarine kunnen 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 (bijv. ketoconazol) bij patiënten met een fenotype van zwak CYP2D6-metabolisme.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van tamsulosine in combinatie met sterke (bijv. ketoconazol) en matige (bijv. erytromycine) CYP3A4-remmers.

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 wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Gelijktijdige toediening van een andere α_1 -adrenoreceptorantagonist kan leiden tot hypotensieve effecten.

Concomitant gebruik van fosfodiësterase-5-remmers (bv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en tamsulosine kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tamsulosine is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Er werden ejaculatiestoornissen waargenomen in korte en lange klinische studies met tamsulosine. Bijwerkingen van ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie en ejaculatiefalen werden gerapporteerd tijdens de postregistratiefase.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Zeer zelden ($< 1/10000$)	Onbekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid (1,3%)	Hoofdpijn	Syncope		
Oogaandoeningen					Wazig zicht*

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

					gezichtsstoornis*
Hartaandoeningen		Hartkloppingen			
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Rinitis			Epistaxis*
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Constipatie, diarree, nausea, braken			Droge mond*
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag, pruritus, urticaria	Angio-oedeem	Stevens-Johnson-syndroom	Erythema multiforme*, exfoliatieve dermatitis*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ejaculatiestoornissen met inbegrip van retrograde ejaculatie en ejaculatiefalen			Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie			

*postmarketing waargenomen

Tijdens de postmarketing-surveillance werden gevallen van een variant van het kleinepupilsyndroom, bekend als het Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS), beschreven tijdens cataract- en glaucoomchirurgie bij patiënten die tamsulosine kregen (zie ook rubriek 4.4).

Post-marketingervaring: naast de bovenvermelde bijwerkingen werden voorkamerfibrillatie, ritmestoornissen, tachycardie en dyspneu gerapporteerd bij gebruik van tamsulosine. Doordat die spontaan gerapporteerde bijwerkingen afkomstig zijn van de wereldwijde postmarketingervaring, kunnen de frequentie ervan 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met tamsulosine kan resulteren in ernstige hypotensieve effecten. Ernstige hypotensieve effecten werden waargenomen bij verschillende graden van overdosering.

Behandeling

In geval van acute hypotensie na overdosering moet cardiovasculaire ondersteuning 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.

Er kunnen maatregelen worden genomen, zoals braken opwekken, om de absorptie tegen te gaan. Als het een grote hoeveelheid medicatie betreft, kan een maagspoeling worden uitgevoerd en kunnen actieve kool en een osmotisch laxermiddel, zoals natriumsulfaat, worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

Tamsulosine is een α_{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 α_{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 blaasinstabiliteit en contractie van het gladdespierweefsel in de lage urinewegen een belangrijke rol spelen.

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 lozingssymptomen blijft gehandhaafd op lange termijn. Dat maakt dat de nood aan een chirurgische behandeling significant kan worden uitgesteld.

Pediatrische populatie

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 procentuele 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 wordt snel vanuit de darmen geabsorbeerd en de biobeschikbaarheid ervan is bijna volledig. 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 metabolieten zijn niet zo doeltreffend en toxisch als de actieve medicatie zelf.

Excretie en eliminatie

Tamsulosine en zijn metabolieten 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 innname 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 antagonist. 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

Omhuysel van de capsule

Gelatine
Indigokarmijn (E 132)
Titaniumdioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Zwart ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
Fles: De container zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De harde capsules met gereguleerde afgifte zijn verpakt in PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen of verpakt in een HDPE-fles met PP-veiligheidsdop en zitten in een doos, of zijn verpakt in een HDPE-fles met PP-veiligheidsdop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200 harde capsules met gereguleerde afgifte.

Fles: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200 harde capsules met gereguleerde 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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde
België

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

Tamsulosine Sandoz – blisterverpakking: BE283683
Tamsulosine Sandoz – tablettencontainer: BE283692

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

- A. *Datum van eerste vergunning: 15/05/2006*
- B. *Datum van hernieuwing van vergunning: 23/06/2011*

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringdatum: 12/2019