

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamsulosine Teva 0,4 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 0,4 mg tamsulosinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte, hard

Harde gelatinecapsules met een oranje lichaam en olijfgroene kap. De capsule is gevuld met witte tot gebroken witte korrels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén capsule per dag in te nemen na het ontbijt of na de eerste maaltijd van de dag. Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met milde tot matige leveraandoening (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van tamsulosine bij kinderen. De veiligheid en werkzaamheid van tamsulosine bij kinderen <18 jaar werden nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

De capsule moet in haar geheel ingeslikt worden en mag niet vermaald of gekauwd worden, omdat hierdoor de verlengde afgifte van de werkzame stof wordt aangetast.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, met inbegrip van geneesmiddel geïnduceerd angio-oedeem, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Antecedenten van orthostatische hypotensie.

Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij andere alfa-1-adrenoreceptorremmers kan in geïsoleerde gevallen een verlaging van de bloeddruk voorkomen bij het gebruik van tamsulosine. Hierdoor kan syncope zelden voorkomen. 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 een behandeling met tamsulosine wordt opgestart, moet de patiënt onderzocht worden om andere aandoeningen die dezelfde symptomen kunnen veroorzaken als benigne prostaathyperplasie, uit te sluiten. Een digitaal rectaal onderzoek en, indien nodig, bepaling van prostaatspecifiek antigeen (PSA) moeten voor het begin van de behandeling en op regelmatige tijdstippen daarna plaatsvinden.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring <10 ml/min), omdat deze niet zijn bestudeerd.

Tijdens operatieve behandeling van cataract is bij patiënten die tamsulosinehydrochloride gebruikten of kortgeleden hadden gebruikt het zogenaamde "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS, een variant van "small pupil syndrome") waargenomen. IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen.

In sommige gevallen kan worden overwogen om 1 tot 2 weken voor de staaroperatie te stoppen met tamsulosinehydrochloride, maar het voordeel van staken van de therapie is nog niet vastgesteld. IFIS werd ook gemeld bij patiënten die tamsulosine gedurende een langere periode voor de staaroperatie hadden gestopt.

Het wordt niet aanbevolen om een behandeling met tamsulosinehydrochloride in te stellen bij patiënten bij wie een staaroperatie is gepland.

In het onderzoek voorafgaand aan de staaroperatie, dienen de oogchirurg en andere oogheelkundige behandelaars na te gaan of de patiënt tamsulosine gebruikt of kortgeleden heeft gebruikt, zodat voorzorgen genomen kunnen worden om tijdens de operatie IFIS te behandelen.

Tamsulosinehydrochloride mag niet toegediend worden in combinatie met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een CYP2D6 langzame metaboliseerder-fenotype.

Tamsulosinehydrochloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met sterke en matige CYP3A4-remmers (zie rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Hulpstof(fen)

Natrium

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 is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Er werden geen interacties gezien als tamsulosinehydrochloride gelijktijdig werd toegediend met atenolol, enalapril of theofylline. De gelijktijdige toediening van cimetidine leidt tot een stijging van de

plasmaspiegels van tamsulosine, terwijl furosemide leidt tot een daling, maar omdat de concentraties binnen de normale waarden blijven, moet de dosering niet aangepast worden.

In vitro wijzigt zowel diazepam als propranolol, trichloormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine en warfarine de vrije fractie van tamsulosine in humaan plasma niet. Ook wijzigt tamsulosine de vrije fractie van diazepam, propranolol, trichloormethiazide en chloormadinon niet.

Diclofenac en warfarine kunnen de eliminatiesnelheid van tamsulosine verhogen.

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

Tamsulosinehydrochloride mag niet toegediend worden in combinatie met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een CYP2D6 langzame metaboliseerder-fenotype.

Tamsulosinehydrochloride moet met voorzichtigheid gebruikt worden in combinatie met sterke en matige CYP3A4-remmers.

De gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, leidde tot een stijging van de C_{max} en de AUC van tamsulosine met een factor 1,3 en 1,6, respectievelijk, maar deze stijgingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tamsulosine is niet aangewezen voor gebruik bij vrouwen.

In klinische studies op korte en lange termijn met tamsulosine werden ejaculatiestoornissen waargenomen. In de postmarketingperiode werden voorvallen van ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie en afwezigheid van ejaculatie gemeld.

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

De frequenties van bijwerkingen worden als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Hoofdpijn	Syncope		
Oogaandoeningen					Wazig zicht, gezichtsstoornissen

Hartaandoeningen		Palpataties			
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rinitis			epistaxis
Maag-darmstelselaandoeningen		Constipatie, diarree, nausea, braken			droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, jeuk, urticaria	Angio-oedeem	Stevens-Johnson syndroom	Erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ejaculatiestoornis, retrograde ejaculatie, ejaculatiefalen			Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie			

In de periode van post-marketing surveillance is waargenomen dat tijdens operatieve behandeling van cataract een pupil situatie kan optreden, bekend als het "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS), welke verband houdt met tamsulosine therapie (zie rubriek 4.4).

Post-marketingervaring

Als aanvulling op de bijwerkingen hierboven zijn onderstaande bijwerkingen voorgekomen bij het gebruik van tamsulosine:

Hartaandoeningen

Niet bekend: Atriale fibrillatie, aritmieën, tachycardie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: Dyspneu.

Omdat deze spontaan voorkomende bijwerkingen uit een wereldwijd postmarketingonderzoek kwamen, kan de frequentie van deze bijwerkingen en de rol van tamsulosine in de oorzaak niet 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 tamsulosinehydrochloride kan potentieel leiden tot ernstige hypotensieve effecten. Ernstige hypotensieve effecten werden waargenomen op verschillende niveaus van overdosering.

Behandeling

Bij acute hypotensie ontstaan na overdosering moet cardiovasculaire ondersteuning worden gegeven. Het normaliseren van de bloeddruk en de hartslag kan gedaan worden door de patiënt in liggende positie te brengen. Als dit niet helpt, kunnen middelen worden toegediend om het volume te vergroten of wanneer dit nodig is vasopressoren worden toegediend. De nierfunctie dient gecontroleerd te worden en algemene ondersteunende maatregelen moeten genomen worden. Dialyse zal zeer waarschijnlijk niet werken omdat tamsulosine zeer sterk gebonden is aan plasmaproteïnen.

Maatregelen, zoals emesis, kunnen gedaan worden om de absorptie te belemmeren. Als er grote hoeveelheden zijn ingenomen kan er een maagspoeling worden uitgevoerd en kan actief houtskool en een osmotische laxativa, zoals natriumsulfaat, worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: α 1-adrenoreceptorantagonist. ATC-code: G04CA02.
Preparaten voor de exclusieve behandeling van prostaataandoeningen.

Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan postsynaptische α 1-adrenoreceptoren, met name aan subtype α 1A en α 1D. Dit veroorzaakt een relaxatie van het gladdespierweefsel van de prostaat en de urethra.

Farmacodynamische effecten

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroomsnelheid. Het verlicht de obstructie door relaxatie van het gladdespierweefsel van de prostaat en de urethra waardoor het complex van ledigingsklachten verbetert.

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 katheterisatie wordt significant uitgesteld.

α 1-adrenoceptor antagonisten kunnen de bloeddruk verlagen door de perifere weerstand te verlagen. In studies met tamsulosine werd geen klinisch significante daling van de bloeddruk waargenomen.

Pediatrische patiënten

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek voor de bepaling van het dosisbereik werd uitgevoerd bij kinderen met een neuropathische blaas. In totaal werden er 161 kinderen (van 2 tot 16 jaar) gerandomiseerd en behandeld met 1 van 3 doseringen 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 met een afname van hun detrusorlekdruk (LPP, detrusor leak point pressure) tot <40 cm H₂O gebaseerd op twee evaluaties op dezelfde dag. De secundaire eindpunten waren: de nominale en procentuele verandering t.o.v. de uitgangswaarde in detrusorlekdruk, verbetering of stabilisatie van hydronefrose en hydro-ureter en verandering in urinevolumes verkregen door katheterisatie en het aantal keer plassen op het tijdstip van de

katheterisatie zoals opgetekend in de katheterisatiedagboeken. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de placebogroep en de 3 tamsulosinedosisgroepen voor de primaire of de secundaire eindpunten. Voor geen enkele dosis werd een dosisrespons waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tamsulosine wordt 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 dezelfde maaltijd.

Tamsulosine heeft een lineaire kinetiek.

Na inname van een enkele dosis van tamsulosine na voedselopname wordt de piekplasmaconcentratie van tamsulosine na 6 uren bereikt, en in 'steadystate', die wordt bereikt op dag 5 bij herhaalde toediening, is de piekplasmaconcentratie (C_{max}) bij patiënten ongeveer twee derde hoger dan na inname van een enkele dosis. Hoewel dit werd vastgesteld bij oudere patiënten, zou dezelfde vaststelling ook bij jongere patiënten worden verwacht. De plasmaspiegels kunnen aanzienlijk variëren van de ene patiënt tot de andere, zowel na eenmalige als na herhaalde toediening.

Distributie

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

Biotransformatie

Tamsulosine kent een gering eerstestap-effect, doordat het langzaam wordt gemetaboliseerd. Tamsulosine wordt grotendeels in het plasma teruggevonden als onveranderde werkzame stof. De stof wordt in de lever gemetaboliseerd.

Bij ratten werd nauwelijks of geen inductie van microsomale leverenzymen waargenomen door tamsulosine.

In vitro resultaten doen vermoeden dat CYP3A4 en ook CYP2D6 een rol spelen bij het metabolisme, waarbij andere CYP-isozymen mogelijk een kleinere bijdrage leveren aan het metabolisme van tamsulosine hydrochloride. Remming van de geneesmiddelenmetaboliserende enzymen CYP3A4 en CYP2D6 kan leiden tot een grotere blootstelling aan tamsulosine hydrochloride (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Geen van de metabolieten is actiever dan het oorspronkelijke geneesmiddel.

Eliminatie

Tamsulosine en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine, waarbij ongeveer 9% van de dosis als onveranderde werkzame stof wordt teruggevonden. Na een enkelvoudige dosis van 0,4 mg tamsulosine na voedselopname en in 'steady-state' werd een eliminatiehalfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 10 uur en 13 uur gemeten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitstudies met enkelvoudige en herhaalde toediening zijn uitgevoerd in muizen, ratten en honden. Daarnaast zijn reproductiestudies uitgevoerd in ratten en carcinogeniteitstudies in muizen en ratten. Genotoxiciteit werd bestudeerd in vivo en in vitro.

Het algemene veiligheidsprofiel van tamsulosine, zoals dat gezien wordt na toediening van hoge doseringen, komt overeen met de bekende farmacologische werking van α -adrenoceptor-blokkerende stoffen.

Na toediening van zeer hoge doses aan honden worden veranderingen op het ECG waargenomen. Dit effect is niet klinisch relevant. Tamsulosine vertoont geen relevante genotoxische eigenschappen.

Bij vrouwelijke ratten en muizen is een toegenomen incidentie gezien van proliferatieve veranderingen van de mammae. Dit effect, dat alleen voorkomt bij hoge doseringen en waarschijnlijk door hyperprolactinaemie gemedieerd wordt, wordt als niet relevant beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule: microkristallijne cellulose, methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer, polysorbaat 80, natriumlaurylsulfaat, tri-ethylcitraat, talk.

Huls van de capsule: gelatine, indigotine (E 132), titaandioxide (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.

Tablettencontainer: De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen dozen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 180 of 200 capsules met gereguleerde afgifte, hard in een PVC/PE/PVDC/aluminium-blisterverpakking.

HDPE tablettencontainer met een kindveilige PP afsluitingsdop bevattende 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 2x100, 180 of 200 capsules met gereguleerde afgifte, hard.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking: BE283001
HDPE tablettencontainer: BE283044

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/03/2006
- B. Datum van laatste verlenging: 17/5/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

- A. Datum van de laatste herziening van de SKP: 08/2020.
- B. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 08/2020.