

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamsulosine Viatriis 0,4 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

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

Harde capsule met gereguleerde afgifte

Oranje lichaam/olijfgroene dop. De capsules bevatten witte tot gebroken witte korrels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén capsule per dag innemen na het ontbijt of de eerste maaltijd van de dag.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met milde tot matige leveraandoening (zie ook rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

De capsule moet in zijn geheel worden ingeslikt en mag niet worden geplet of gekauwd omdat dit de gereguleerde afgifte van de werkzame stof beïnvloedt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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 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.

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

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.

Een 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van het kleinepupilsyndroom) is waargenomen tijdens cataract- of glaucoomchirurgie bij sommige patiënten die werden behandeld of vroeger behandeld zijn geweest met tamsulosine. Een IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen.

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. Een IFIS is ook gemeld bij patiënten die tamsulosine gedurende een langere tijd voor de cataract- of glaucoomchirurgie hadden stopgezet.

Het starten van een behandeling met tamsulosine bij patiënten bij wie cataract- of glaucoomchirurgie is voorzien, wordt niet aanbevolen. Bij het preoperatieve onderzoek, dienen cataractchirurgen en oogheelkundige teams vast te stellen of patiënten die cataract- of glaucoomchirurgie moeten ondergaan met tamsulosine worden behandeld of daarmee voorheen waren behandeld, om zich ervan te verzekeren dat juiste voorzorgsmaatregelen zijn genomen om IFIS tijdens de operatie te kunnen ondervangen.

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 CYP3A4 remmers zoals erythromycine (zie rubriek 4.5).

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 vastgesteld als tamsulosine samen met atenolol, of enalapril of theofylline werd gegeven.

Concomitante toediening van cimetidine verhoogt de plasmaconcentraties van tamsulosine en furosemide verlaagt die concentraties, maar aangezien de spiegels binnen de normale spreiding vallen, hoeft de dosering niet te 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.

Diclofenac en warfarine kunnen de eliminatiesnelheid van tamsulosine verhogen.

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).

Concomitante toediening van tamsulosine met sterke CYP3A4-remmers kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan tamsulosine. Concomitante toediening van 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.

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

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

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

Gelijktijdige toediening met een andere α_1 -adrenoceptorantagonisten kan leiden tot hypotensieve effecten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en borstvoeding

Tamsulosinehydrochloride is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Vruchtbaarheid

Ejaculatiestoornissen zijn waargenomen in korte en lange klinische studies met tamsulosine. Ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie en uitblijvende ejaculatie zijn ook gerapporteerd tijdens de postmarketingfase.

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

Er zijn geen studies naar het effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd. De patiënten moeten evenwel weten dat duizeligheid kan voorkomen.

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)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet

					worden bepaald)
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid (1,3 %)	Hoofdpijn	Syncope		
Oogaandoeningen					Wazig zicht*, Gezichtsstoornis*
Hartaandoeningen		Palpaties			
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Rhinitis			Epistaxis*
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Constipatie, Diarree, Nausea, Braken			Droge mond*
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag, Jeuk, Urticaria	Angio-oedeem	Stevens-Johnson syndroom	Erythema multiforme*, Exfoliatieve dermatitis*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ejaculatiestoornissen, Retrograde ejaculatie, Uitblijvende ejaculatie			Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie			

*Waargenomen in de postmarketingfase

Gedurende cataract- en glaucoomingrepen werd een situatie van verkleinde pupillen, gekend als Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS), in verband gebracht met therapie met tamsulosine gedurende onderzoek na het op de markt brengen (zie ook rubriek 4.4).

Ervaring na het op de markt brengen: Naast de bijwerkingen die hierboven zijn opgegeven, werden atriumfibrillatie, arritmie, tachycardie en dyspneu gemeld in verband met het gebruik van tamsulosine. Gezien deze spontaan gemelde bijwerkingen uit de wereldwijde postmarketing ervaring komen, kunnen de frequenties van voorkomen en de rol van tamsulosine als oorzaak niet op betrouwbare wijze bepaald worden.

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

Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering van tamsulosine kan resulteren in ernstige hypotensieve effecten. Ernstige hypotensieve effecten zijn waargenomen bij verschillende niveaus van overdosering. De hoogste dosis tamsulosine die accidenteel werd toegediend aan een individuele patiënt was 12 mg. De patiënt ontwikkelde hoofdpijn, maar behandeling in het ziekenhuis was niet vereist.

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: geneesmiddelen die gebruikt worden bij benigne prostaathypertrofie, alfa-adrenoreceptorantagonisten, ATC-code: G04CA02

Werkingsmechanisme

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan postsynaptische α_1 -adrenoreceptoren, vooral aan subtypes α_{1A} en α_{1D} , die de samentrekking van de gladde spieren mediëren, wat leidt tot relaxatie van de gladde spieren van de prostaat en de uretra.

Farmacodynamische effecten

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

Het geneesmiddel verbetert ook de irritatieve en obstructieve symptomen waarbij de samentrekking van de gladde spieren in de lage urinewegen een belangrijke rol spelen. Alfa-blokkers 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 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 H₂O verminderde, gebaseerd op twee evaluaties op dezelfde dag. Het secundaire eindpunt was: reële en percentagewijziging 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 elke dag in te nemen na dezelfde maaltijd.

Tamsulosine heeft een lineaire kinetiek.

De piekplasmaspiegels worden bereikt ongeveer zes uur na inname van een enkele dosis van tamsulosine ingenomen 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 dit 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 eerstestap-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.

*In vitro*resultaten wijzen erop dat CYP3A4 en ook CYP2D6 betrokken zijn bij het metabolisme, met mogelijk een geringe bijdrage van andere CYP-iso-enzymen aan het metabolisme van tamsulosinehydrochloride. Remming van de geneesmiddelmetaboliserende enzymen CYP3A4 en CYP2D6 kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan tamsulosinehydrochloride (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De metabolieten zijn niet zo doeltreffend en toxisch als het actieve geneesmiddel zelf.

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 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 voortplantingsstelsel 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 gelijkwaardig aan het farmacologische effect van alfa-adrenerge antagonisten.

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, die waarschijnlijk indirect toe te schrijven zijn 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 (1:1) dispersie 30 percent

Polysorbaat 80

Natriumlaurylsulfaat

Tri-ethylcitraat

Talk

Huls van de capsule

Gelatine

Indigokarmijn (E132)

Titaniumdioxide (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.

Containers: De container zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200 en multiverpakkingen met 200 (2 dozen van 100) harde capsules met gereguleerde afgifte.

HDPE containers met PP veiligheidsdop met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 of 200 harde 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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Tamsulosine Viatrix 0,4 mg harde capsules met gereguleerde afgifte: BE277767 (blisterverpakking).

Tamsulosine Viatrix 0,4 mg harde capsules met gereguleerde afgifte: BE277776 (HDPE container).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/12/2005

Datum van laatste hernieuwing: 23/03/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Datum van goedkeuring: 06/2023