

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsulosin-dura 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Orangefarbenes Kapselunterteil /olivgrünes Kapseloberteil. Die Hartkapseln enthalten weiße bis cremeweiße Kügelchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes bei der benignen Prostatatyperplasie (BPH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Hartkapsel soll täglich nach dem Frühstück oder nach der ersten Mahlzeit des Tages eingenommen werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tamsulosin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht belegt. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapsel muss als Ganzes und unzerkaut eingenommen werden, da sonst die veränderte Wirkstofffreisetzung beeinträchtigt ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (einschließlich arzneimittelinduziertes Angioödem) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch bekannte orthostatische Hypotonie.
- Schwere Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Alpha-1-Rezeptorenblockern kann es in einzelnen Fällen unter der Behandlung mit Tamsulosin-dura 0,4 mg Hartkapseln zu einem Blutdruckabfall kommen, der selten zu einer Synkope führen kann. Beim ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwäche) sollte der Patient sich hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Vor Einleitung der Behandlung mit Tamsulosin-dura 0,4 mg Hartkapseln ist eine ärztliche Untersuchung erforderlich, um das Vorliegen anderer Erkrankungen, die die gleichen Symptome hervorrufen können wie eine benigne Prostatatyperplasie, auszuschließen. Eine digital-rektale Untersuchung und, falls nötig, eine Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) sind sowohl vor der Therapie als auch in regelmäßigen Abständen nach Therapiebeginn durchzuführen.

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) geboten, da die Anwendung bei dieser Patientengruppe bislang nicht untersucht wurde.

Nach Einnahme von Tamsulosin wurden selten Angioödeme beobachtet. In diesem Fall soll die Behandlung sofort abgebrochen werden, der Patient bis zum Verschwinden des Angioödems überwacht werden und Tamsulosin nicht mehr verabreicht werden.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat das sog. „intra-operative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) während Katarakt- oder Glaukom-Operationen auf. IFIS kann das Risiko von Augenkomplikationen während und nach der Operation erhöhen.

In einzelnen Berichten wurde es als nützlich angesehen, Tamsulosin 1–2 Wochen vor einer Katarakt- oder Glaukom-Operation abzusetzen. Der Vorteil einer Therapieunterbrechung vor einer Katarakt- oder Glaukom-Operation ist aber noch nicht geklärt. IFIS wurde auch bei Patienten berichtet, die Tamsulosin eine längere Zeit vor der Operation abgesetzt hatten.

Eine Tamsulosin-Behandlung sollte bei Patienten, bei denen eine Katarakt- oder Glaukom-Operation geplant ist, nicht begonnen werden. Bei den Untersuchungen vor der Operation sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte abklären, ob die für die Katarakt- oder Glaukom-Operation vorgesehenen Patienten unter Tamsulosin-Medikation stehen oder diese früher erhielten. Damit soll gewährleistet werden, dass geeignete Maßnahmen ergriffen werden können, um das IFIS während der Operation behandeln zu können.

Bei Patienten vom CYP2D6 Poor-Metabolizer-Phänotyp sollte Tamsulosin nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Tamsulosin sollte mit Vorsicht in Kombination mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Erythromycin gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Es wurden keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosin mit entweder Atenolol, Enalapril oder Theophyllin

beschrieben. Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin führt zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Tamsulosin, während Furosemid zu einem Abfall dieser Spiegel führt. Da aber die Spiegel im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

Der frei verfügbare Anteil von Tamsulosin im humanen Plasma wird *in vitro* weder durch Diazepam noch durch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin oder Warfarin verändert. Tamsulosin seinerseits verändert den frei verfügbaren Anteil von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon nicht.

Diclofenac und Warfarin können die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.

In-vitro-Studien mit Lebermikrosomen (repräsentativ für die Metabolisierung über das Cytochrom-P450-Enzymsystem) ergaben keine Anhaltspunkte für Wechselwirkungen mit Amitriptylin, Salbutamol, Glibenclamid und Finasterid auf der Ebene der hepatischen Metabolisierung.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosin mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer erhöhten Exposition mit Tamsulosin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketokonazol (einem bekannten starken CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der AUC und C_{max} von Tamsulosin um den Faktor 2,8 bzw. 2,2.

Bei Patienten vom CYP2D6 Poor-Metabolizer-Phänotyp sollte Tamsulosinhydrochlorid nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Tamsulosin sollte mit Vorsicht in Kombination mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosin mit Paroxetin (einem starken CYP2D6-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der C_{max} und AUC von Tamsulosin um den Faktor 1,3 bzw. 1,6. Dieser Anstieg wird jedoch nicht als klinisch relevant angesehen.

Die gleichzeitige Gabe von anderen Alpha-1-Rezeptorenblockern könnte zu blutdrucksenkenden Wirkungen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosinhydrochlorid ist nicht zur Anwendung bei Frauen vorgesehen.

Fertilität

Ejakulationsstörungen wurden in klinischen Kurz- und Langzeitstudien mit Tamsulosinhydrochlorid beobachtet. Fälle von Ejakulationsstörungen, retrograder Ejakulation und ausbleibender Ejakulation wurden nach der Zulassungserteilung beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten müssen jedoch beachten, dass es zu Schwindel kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe unten stehende Tabelle

In Verbindung mit einer Tamsulosin Therapie wurde über das Auftreten eines sog. „intra-operative floppy iris syndrome“ während Katarakt- oder Glaukom-Operationen (IFIS) berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Post-Marketing-Erfahrungen: Zusätzlich zu den oben angegebenen Nebenwirkungen wird in Verbindung mit der Anwendung von Tamsulosin über Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie und Dyspnoe berichtet. Da diese spontan berichteten Ereignisse aus weltweiten Erfahrungen stammen, kann über ihre Häufigkeit und den kausalen Zusammenhang mit Tamsulosin keine zuverlässige Aussage gemacht werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung mit Tamsulosin besteht die Möglichkeit schwerwiegender blutdrucksenkender Wirkungen. Schwerwiegende blutdrucksenkende Wirkungen wurden bei verschiedenen Überdosierungsmengen beobachtet.

Die höchste Tamsulosin-Dosis die wesentlich einem Patienten verabreicht wurde, waren 12 mg. Der Patient entwickelte Kopfschmerzen, musste aber nicht im Krankenhaus behandelt werden.

Behandlung

Bei Auftreten einer akuten Hypotonie infolge einer Überdosierung sollten Maßnahmen zur Herz-Kreislauf-Unterstützung ergriffen werden. Der Blutdruck und die Herzfrequenz können durch Hinlegen des Patienten wieder normalisiert werden. Falls dies nicht ausreicht, können Volumenexpander und, falls nötig, Vasokonstriktiva eingesetzt werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Die Dialyse ist wahrscheinlich ohne Nutzen, da Tamsulosin zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden ist.

Maßnahmen zur Vermeidung der Resorption, wie induziertes Erbrechen, können ergriffen werden.

Sind größere Mengen geschluckt worden, so kann eine Magenspülung durchgeführt werden sowie Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxans, wie z. B. Natriumsulfat, gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei benigner Prostatahyperplasie, Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten. ATC-Code: G04C A02.

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische α_1 -Adrenorezeptoren,

im Besonderen an Subtypen α_{1A} und α_{1D} , die für die Kontraktion der glatten Muskulatur verantwortlich sind und führt so zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und der Urethra.

Pharmakodynamische Effekte

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate durch Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und Urethra. Dadurch wird die Obstruktion gelindert.

Tamsulosin-dura 0,4 mg Hartkapseln verbessern die irritativen und obstruktiven Symptome, die vor allem durch erhöhten Tonus der glatten Muskulatur des unteren Harntraktes verursacht werden.

Alphablocker können den Blutdruck durch Herabsetzen des peripheren Widerstandes erniedrigen. Im Rahmen von Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch relevante Blutdrucksenkung bei normotensiven Patienten beschrieben.

Die Wirkungen von Tamsulosin-dura 0,4 mg Hartkapseln auf die Füllungs- und Entleerungssymptome bleiben auch bei Langzeitanwendung erhalten, wodurch die Notwendigkeit für eine operative Behandlung signifikant verzögert werden kann.

Kinder und Jugendliche

Es wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie bei Kindern mit neurogenen Blasenentleerungsstörungen durchgeführt. Insgesamt wurden 161 Kinder (im Alter von 2 bis 16 Jahren) randomisiert mit Tamsulosin in einer von drei Dosierungen (geringe Dosierung [0,001 bis 0,002 mg/kg], mittlere Dosierung [0,002 bis 0,004 mg/kg], hohe Dosierung [0,004

	Häufig (> 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (> 1/1 000, < 1/100)	Selten (> 1/10 000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (1,3%)	Kopfschmerzen	Synkope		
Augenerkrankungen					Verschwommensehen, Sehstörung*
Herz-Kreislauf-erkrankungen		Palpitationen			
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis			Epistaxis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen			Mundtrockenheit*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Juckreiz, Urticaria	Angioödem	Stevens-Johnson Syndrom	Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ejakulationsstörungen einschließlich retrograder Ejakulation, ausbleibender Ejakulation			Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

* beobachtet nach Markteinführung

bis 0,008 mg/kg) oder mit Placebo behandelt. Als primärer Endpunkt wurde das Ansprechen auf die Therapie, definiert als Abnahme des Detrusor Auslasswiderstandes (detrusor leak point pressure; LPP) auf < 40 cm H₂O auf der Grundlage von zwei Messungen an einem Tag, festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren: Absolute und prozentuale Veränderung des Detrusor-Auslasswiderstandes (LPP) seit Beginn der Studie, Verbesserung oder Stabilisierung einer Hydronephrose und eines Hydroureter, die Veränderung der Urinmenge, die durch Katheterisierung bestimmt wurde, Häufigkeit des Einnässens zum Zeitpunkt der Katheterisierung gem. Eintrag im Katheterisierungstagebuch.

Es wurde weder hinsichtlich des primären noch einer der sekundären Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und einer der drei Tamsulosin-Gruppen festgestellt.

Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde bei keiner der drei Dosierungen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tamsulosin wird rasch aus dem Intestinum resorbiert und ist fast vollständig bioverfügbar. Die Resorption wird durch eine zuvor eingenommene Mahlzeit verlangsamt. Eine gleichmäßige Resorption kann sichergestellt werden, wenn Tamsulosin stets nach der gleichen täglichen Mahlzeit eingenommen wird.

Tamsulosin zeigt eine lineare Kinetik.

Bei Einnahme einer Einzeldosis von Tamsulosin nach einer Hauptmahlzeit werden Plasmaspitzenpiegel nach ca. sechs Stunden erreicht. Im Steady-state, das bis Tag 5 nach Beginn der Mehrfachgabe erreicht wird, liegt die maximale Plasmakonzentration etwa 2/3 höher als nach einer Einzeldosis. Obwohl dies nur bei älteren Patienten nachgewiesen wurde, sind die gleichen Ergebnisse wohl auch bei jüngeren Patienten zu erwarten.

Es treten beträchtliche interindividuelle Schwankungen der Tamsulosin-Plasmaspiegel sowohl nach Einfach- als auch Mehrfachdosierung auf.

Verteilung

Beim Menschen ist Tamsulosin zu mehr als 99 % an Plasmaproteine gebunden, das Verteilungsvolumen ist gering (ca. 0,2 L/kg).

Biotransformation

Tamsulosin weist nur einen geringen First-Pass-Effekt auf. Der größte Tamsulosin-Anteil liegt im Plasma in Form des unveränderten Wirkstoffes vor. Die Substanz wird über die Leber metabolisiert.

Bei Ratten führt die Gabe von Tamsulosin nur zu einer geringen Induktion von mikrosomalen Leberenzymen.

In vitro-Ergebnisse deuten darauf hin, dass CYP3A4 und CYP2D6 sowie auch in geringerem Umfang andere CYP-Isoenzyme bei der Metabolisierung von Tamsulosinhydrochlorid beteiligt sind. Eine Hemmung von CYP3A4 und CYP2D6 metabolisierenden Enzymen kann zu einer größeren Exposition von Tamsulosinhydrochlorid führen (siehe Abschnitte 4.4. und 4.5).

Die Metaboliten sind weniger wirksam und weniger toxisch als der Wirkstoff selbst.

Elimination

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wobei etwa 9 % der Dosis in unveränderter Form vorliegen.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Menschen ca. 10 Stunden (bei Gabe nach einer Mahlzeit) sowie 13 Stunden im Steady-state.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zur Einzel- und Mehrfachdosisapplikation wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Außerdem wurde die reproduktive Toxizität bei Ratten, die Kanzerogenität bei Mäusen und Ratten und die Genotoxizität *in vivo* und *in vitro* geprüft.

Das allgemeine Toxizitätsprofil, wie es unter der Anwendung von hoch dosiertem Tamsulosin beschrieben wurde, entsprach den bekannten pharmakologischen Wirkungen von alpha-Adrenozeptor-Antagonisten.

Bei sehr hohen Dosierungen kam es bei Hunden zu Veränderungen im EKG. Diese Reaktion wird nicht als klinisch relevant erachtet. Tamsulosin zeigte keine relevanten genotoxischen Eigenschaften.

Es wurde eine erhöhte Inzidenz an proliferativen Veränderungen der Mammæ bei weiblichen Ratten und Mäusen beschrieben. Dieser Befund, der wahrscheinlich auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen ist und der nur bei hohen Dosierungen auftrat, wird als nicht relevant betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mikrokristalline Cellulose
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) – Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Natriumdodecylsulfat
Triethylcitrat
Talkum

Kapselhülle:

Gelatine
Indigocarmin (E 132)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminiumblisterpackungen in Faltschachteln mit 20, 50 und 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatri Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

63231.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.01.2006/20.12.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt