

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tamsulosin Heumann 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Olivgrün-opake/orange-opake Hartkapseln, Größe „2“, gefüllt mit weißen bis gebrochenen weißen rieselfähigen Kügelchen, schwarz bedruckt mit „CL 23“ auf dem Hartkapseloberteil und mit „0.4“ auf dem Hartkapselunterteil.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Die Hartkapsel muss im Ganzen geschluckt und darf nicht zerbissen oder gekaut werden, da dies die retardierte Freisetzung des Wirkstoffs beeinträchtigt.

Eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen ist nicht notwendig. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz ist nicht notwendig (siehe auch Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Kinder und Jugendliche

Tamsulosin Heumann ist für Kinder nicht geeignet.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tamsulosinhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Medikamentenbedingtes Angioödem
- Anamnestisch bekannte orthostatische Hypotonie
- Schwere Leberinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Alpha₁-Rezeptoren-Blockern kann es in einzelnen Fällen unter der Behandlung mit Tamsulosin Heumann 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 Heumann ist eine ärztliche Untersuchung erforderlich, um das Vorliegen anderer Erkrankungen, die die gleichen Symptome hervorrufen können wie eine benigne Prostatohyperplasie, 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.

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

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

Eine Tamsulosinhydrochlorid-Behandlung sollte bei Patienten, bei denen eine Katarakt- oder Glaukom-Operation geplant ist, nicht begonnen werden. Bei den Untersuchungen vor der Operation sollten Chirurgen 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 Tamsulosinhydrochlorid nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Tamsulosinhydrochlorid sollte mit Vorsicht in Kombination mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosinhydrochlorid und Atenolol, Enalapril oder Theophyllin beschrieben. Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin führt zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Tamsulosin, wohingegen Furosemid zu einem Abfall dieser Spiegel führt. Da aber die Spiegel im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

In vitro ändern weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin oder Warfarin die freie Tamsulosinfraktion im menschlichen Plasma, noch ändert Tamsulosin die freie Fraktion von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon.

Diclofenac und Warfarin können jedoch die Eliminationsrate von Tamsulosinhydrochlorid erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer erhöhten Exposition mit Tamsulosinhydrochlorid führen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (einem bekannten starken CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der AUC und C_{max} von Tamsulosinhydrochlorid 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.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid 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.

Es besteht das theoretische Risiko einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln, einschließlich Anästhetika und anderen Alpha₁-Rezeptoren-Blockern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosin Heumann ist nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert.

Ejakulationsstörungen wurden in klinischen Kurz- und Langzeitstudien mit Tamsulosin beobachtet. Fälle von Ejakulationsstörungen, retrograder Ejakulation und verringerter oder ausbleibender Ejakulation wurden nach Markteinführung beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien durchgeführt, ob Tamsulosin Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat. Patienten müssen jedoch beachten, dass es zu Schläfrigkeit, Sehstörungen, Schwindel und kurzzeitigem Bewusstseinsverlust (Synkope) kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 2

Wie bei anderen Alpha-Blockern können Schläfrigkeit, verschwommenes Sehen oder Ödeme auftreten.

In Verbindung mit einer Tamsulosin-Therapie wurde über das Auftreten eines sog. „Intra-

Organklasse nach dem MedDRA-System	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 Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (1,3%)	Kopfschmerzen	Synkope		
Augenerkrankungen					Verschwommenes Sehen*, Sehstörungen*
Herz-Kreislauf-erkrankungen		Palpitationen			
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Rhinitis			Nasenbluten*
Gastrointestinale Erkrankungen		Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen			Mundtrockenheit*
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom	Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ejakulationsstörungen einschließlich retrograder Ejakulation und Ejakulationsversagen			Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

*beobachtet nach Markteinführung

operative Floppy Iris Syndrom“ während Katarakt- und Glaukom-Operationen (IFIS) nach Markteinführung berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Erfahrungen seit Markteinführung

Zusätzlich zu den oben aufgeführten unerwünschten Ereignissen wurden Vorhofflimmern, Arrhythmien, Tachykardie und Dyspnoe in Verbindung mit der Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid berichtet. Da diese spontan berichteten Ereignisse weltweite Erfahrungen nach Markteinführung widerspiegeln, können die Häufigkeiten und der kausale Zusammenhang mit Tamsulosinhydrochlorid nicht verlässlich bestimmt 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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung mit Tamsulosinhydrochlorid besteht die Möglichkeit schwerwiegender blutdrucksenkender Wirkungen, Schwindel und Unwohlsein. Schwerwiegende blutdrucksenkende Wirkungen wur-

den bei verschiedenen Überdosierungsmengen beobachtet.

Behandlung

Im Falle einer akuten Hypotonie nach einer Überdosierung ist eine kardiovaskuläre Unterstützung angezeigt. Der Blutdruck und die Herzfrequenz können durch Hinlegen des Patienten wieder normalisiert werden. Falls dies nicht ausreicht, können Volumexpander und, falls notwendig, Vasokonstriktiva eingesetzt werden. Die Nierenfunktion ist zu überwachen und es sind allgemein unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Dialyse ist wahrscheinlich ohne Nutzen, da Tamsulosin zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteinen gebunden ist.

Bestimmte Maßnahmen, wie z. B. Emesis, können ergriffen werden, um die weitere Resorption zu unterbinden. Sind größere Mengen geschluckt worden, kann eine Magenspülung durchgeführt, sowie Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxans, wie z. B. Natriumsulfat, gegeben werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha₁-Rezeptoren-Blocker, ATC-Code: G04C A02

Arzneimittel für die ausschließliche Behandlung von Prostataerkrankungen.

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische Alpha₁-Rezeptoren, insbesondere an die Subtypen α_{1A} und α_{1D}. Dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata bei gleichzeitiger Reduzierung der Spannung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate. Es reduziert die Obstruktion, indem es eine Relaxation der glatten Muskulatur in der Prostata und der Urethra bewirkt und dadurch die obstruktiven Symptome lindert.

Außerdem lindert Tamsulosin die irritativen und obstruktiven Symptome, die bei einer Blaseninstabilität und der Spannung der glatten Muskulatur des unteren Harntraktes von großer Bedeutung sind.

α₁-Adrenozeptoren-Blocker können den Blutdruck senken, indem sie den peripheren Gefäßwiderstand reduzieren. Im Rahmen von Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch relevante Blutdrucksenkung beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Es wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 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 bis 0,008 mg/kg)] oder 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 oder eines Hydroureter, die Veränderung der Urinmenge, die durch Ka-

theterisierung bestimmt wurde, Häufigkeit des Einnässens zum Zeitpunkt der Katheterisierung gemäß Eintrag im Katheterisierungstagebuch. Es wurde weder hinsichtlich des primären noch einer der sekundären Endpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und einer der 3 Tamsulosin-Gruppen festgestellt. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde bei keiner der drei Dosierungen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tamsulosin wird aus dem Darm resorbiert und ist nahezu vollständig bioverfügbar.

Die Resorption von Tamsulosin wird durch eine unmittelbar zuvor eingenommene Mahlzeit vermindert.

Eine gleichmäßige Resorption kann gefördert werden, indem der Patient Tamsulosin Heumann immer nach dem Frühstück oder nach der ersten Mahlzeit des Tages einnimmt.

Tamsulosin zeigt eine lineare Kinetik.

Bei Einnahme einer Einzeldosis Tamsulosin nach einer Mahlzeit werden Plasmaspitzenkonzentrationen von Tamsulosin nach ca. 6 Stunden erreicht. Im Steady state, das an Tag 5 nach Beginn der Mehrfachdosierung erreicht wird, ist C_{max} bei den Patienten um 2/3 höher als nach einer Einzeldosis. Obwohl diese Ergebnisse bei älteren Patienten ermittelt wurden, werden die gleichen Ergebnisse auch bei jungen Patienten erwartet.

Es besteht eine erhebliche Variabilität zwischen den Patienten im Hinblick auf den Plasmaspiegel sowohl nach Einzel- als auch nach Mehrfachapplikation.

Verteilung

Beim Menschen ist Tamsulosin zu ca. 99 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen ist gering (ca. 0,2 l/kg).

Biotransformation

Tamsulosin weist nur einen geringen Firstpass-Effekt auf und wird langsam metabolisiert. Der größte Teil liegt im Plasma in Form des unveränderten Wirkstoffs vor. Tamsulosin wird über die Leber metabolisiert.

Bei Ratten wurde keine nennenswerte Induktion von mikrosomalen Leberenzymen durch Tamsulosin verursacht.

In vitro-Ergebnisse deuten darauf hin, dass CYP3A4 und auch CPY2D6 an der Metabolisierung von Tamsulosinhydrochlorid beteiligt sind, mit möglicher geringerer Beteiligung von weiteren CYP- Isoenzymen. Eine Hemmung der CYP3A4 und CYP2D6 Arzneimittel-metabolisierenden Enzyme kann zu einer erhöhten Exposition von Tamsulosinhydrochlorid führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Eine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz ist nicht notwendig.

Keiner der Metaboliten ist aktiver als der Ausgangswirkstoff.

Elimination

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschie-

den. Etwa 9 % der Dosis wird als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden.

Nach der Einnahme einer Einzeldosis Tamsulosin nach dem Essen und im Steady state sind bei Patienten Eliminations-Halbwertszeiten von ca. 10 bzw. 13 Stunden ermittelt worden.

Eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen ist nicht notwendig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zur Einzel- und Mehrfachdosisapplikation wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Außerdem wurden 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 erachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Kapselinhalt
- Polysorbat 80
- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1 : 1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
- Triacetin
- Natriumdodecylsulfat
- Gereinigtes Wasser
- Mikrokristalline Cellulose
- Calciumstearat (Ph. Eur.)

- Kapselhülle
- Indigocarmin (E 132)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- Titandioxid
- Gelatine
- Gereinigtes Wasser
- Natriumdodecylsulfat

- Drucktinte
- Schellack (E 904)
- Ethanol
- 2-Propanol (Ph. Eur.)
- Butan-1-ol
- Propylenglycol
- Konzentrierte Ammoniak-Lösung
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- Kaliumhydroxid
- Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung: Klare PVC/PE/PVdC-Folie/ Aluminiumfolie in einer Faltschachtel. Packungsgrößen: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 und 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA
 GmbH Co. Generica KG
 Südwestpark 50
 90449 Nürnberg
 Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
 E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:
 Heunet Pharma GmbH
 Südwestpark 50
 90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

95107.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

14.10.2016

10. Stand der Information

11/2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt