

1.3.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsulosin Holsten 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält als Wirkstoff Tamsulosinhydrochlorid 0,4 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Orange-olivgrüne Kapsel. Die Kapsel enthält weiße bis cremefarbene Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes in Zusammenhang mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

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

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung von Tamsulosin bei Kindern liegt keine relevante Indikation vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tamsulosin bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahre wurde nicht bestimmt. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

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

Die Kapsel muss unzerkaut geschluckt werden und darf nicht zerbrochen oder zerkleinert werden, weil das die veränderte Wirkstoffabgabe des Medikaments beeinträchtigt..

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (einschließlich arzneimittelinduziertes Angioödem) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine orthostatische Hypotonie in der Anamnese Schwere Leberinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten kann es in Einzelfällen während der Behandlung mit Tamsulosin zu einer Blutdrucksenkung kommen, was in seltenen Fällen zu einer Synkope führen kann. Bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwächegefühl) sollte sich der Patient hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Der Patient sollte vor Beginn der Therapie mit Tamsulosin untersucht werden, um andere Erkrankungen auszuschließen, welche dieselben Symptome wie eine gutartige Prostatahyperplasie hervorrufen können. Vor der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen sollte eine digitale rektale Untersuchung und, wenn erforderlich, die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) durchgeführt werden.

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

Bei einigen Patienten, die mit Tamsulosin behandelt werden oder wurden, wurde bei Katarakt- und Glaukomoperationen das „Intraoperative Floppy Iris Syndrom“ (IFIS, einer Variante des Syndroms der engen Pupille - Small Pupil Syndrome) beobachtet. IFIS kann bei und nach der Operation das Komplikationsrisiko erhöhen.

Eine Unterbrechung der Behandlung mit Tamsulosin 1-2 Wochen vor einer Kataraktoperation ist in Einzelfällen hilfreich, allerdings wurde der Nutzen einer

Therapieunterbrechung noch nicht geklärt. IFIS wurde auch bei Patienten berichtet, die Tamsulosin längere Zeit vor der Kataraktoperation abgesetzt hatten.

Die Einleitung der Therapie mit Tamsulosin bei Patienten, die für eine Kataraktoperation vorgesehen sind, wird nicht empfohlen.

Bei der Vorbereitung der OP müssen der operierende Augenarzt und das OP-Team mit in Betracht ziehen, ob der Patient vor der geplanten Katarakt- oder Glaukomoperation mit Tamsulosin behandelt wird oder wurde, um geeignete Maßnahmen für ein Auftreten von IFIS während der OP treffen zu können.

Tamsulosin sollte bei Patienten mit einem PM-CYP2D6-Phänotyp (langsame Metabolisierer) nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern gegeben werden.

Tamsulosin sollte in Kombination mit starken und mittleren CYP3A4-Hemmern vorsichtig angewendet werden (s. Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro kapsul, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosinhydrochlorid und Atenolol, Enalapril oder Theophyllin wurden keine Wechselwirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin führt zu einem Anstieg der Tamsulosinspiegel im Plasma, wohingegen Furosemid eine Senkung bewirkt. Da jedoch die Spiegel im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin oder Warfarin veränderten in vitro die freie Fraktion von Tamsulosin im menschlichen Plasma. Auch Tamsulosin verändert nicht die freien Fraktionen von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon.

Diclofenac und Warfarin könnten hingegen die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosinhydrochlorid mit starken CYP3A4-Hemmern kann zu erhöhter Aufnahme von Tamsulosinhydrochlorid führen. Die gleichzeitige Gabe mit Ketoconazol (einem bekannt starken CYP3A4-Hemmer) resultierte in einer

Erhöhung der Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) und des Spitzenplasmaspiegels (C_{max}) um den Faktor 2,8 bzw. 2,2.

Tamsulosinhydrochlorid sollte bei Patienten mit einem PM-CYP2D6-Phänotyp (langsame Metabolisierer) nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern gegeben werden.

Tamsulosinhydrochlorid sollte in Kombination mit starken und mittleren CYP3A4-Hemmern vorsichtig verabreicht werden.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosinhydrochlorid mit Paroxetin, einem starken CYP2D6-Hemmer, führte zu einer Erhöhung des Spitzenplasmaspiegels (C_{max}) und der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) um den Faktor 1,3 bzw. 1,6. Diese Erhöhungen gelten nicht als klinisch relevant.

Die gleichzeitige Gabe von anderen α_1 -Adrenorezeptorenantagonisten könnte eine blutdrucksenkende Wirkung haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosin ist nicht zur Anwendung bei Frauen angezeigt.

Ejakulationsstörungen wurden sowohl in kurzzeitigen klinischen Studien als auch in klinischen Langzeitstudien mit Tamsulosin beobachtet. In der Nachgenehmigungsphase wurden Ejakulationsstörungen, retrograde Ejakulation und Ausbleiben der Ejakulation berichtet.

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

Zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt. Patienten müssen jedoch beachten, dass es zu Schwindelanfällen kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

SOC (System Organ Class)	Häufig ($\geq 1/100$, <1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$, <1/1000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (kann aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten nicht

					geschätzt werden)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (1,3 %)	Kopfschmerzen	Synkopen		
Augenkrankheiten					Sicht verschwommen, Sehstörungen
Herzerkrankungen		Palpitationen			
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis			Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Konstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen			Trockener Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus, Urtikaria	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ejakulationsstörungen, retrograde Ejakulation, Ausbleiben der Ejakulation			Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

Während der Anwendungsbeobachtung wurde bei Katarakt- und Glaukomoperationen das Auftreten eines "Intraoperativen Floppy Iris Syndroms" (IFIS) mit der Therapie mit Tamsulosin in Verbindung gebracht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erfahrungen nach Markteinführung: Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurden Vorhofflimmern, Arrhythmien, Tachykardie und Dyspnoe im Zusammenhang mit der Anwendung von Tamsulosin beobachtet. Da diese Spontanberichte aus den weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung stammen, können keine verlässlichen Angaben über Häufigkeit oder den kausalen Zusammenhang mit Tamsulosin gegeben 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 anzuzeigen über:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung von Tamsulosinhydrochlorid kann möglicherweise zu akuten Blutdruckabfallerscheinungen führen. Diese wurden bei verschiedenen Stufen der Überdosierung beobachtet.

Behandlung

Im Falle einer akuten Hypotonie nach einer Überdosierung sollte eine unterstützende Behandlung der kardiovaskulären Funktion erfolgen. Blutdruck und Herzfrequenz können durch Hinlegen des Patienten wieder normalisiert werden. Falls dies nicht ausreicht, können Volumenexpander und gegebenenfalls Vasopressoren gegeben werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und allgemeine unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden.

Eine Dialyse ist sehr wahrscheinlich wenig hilfreich, da Tamsulosin zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden ist.

Um die Resorption zu verhindern, können Maßnahmen ergriffen werden, um Erbrechen herbeizuführen. Sofern größere Mengen geschluckt wurden, kann eine Magenspülung durchgeführt werden sowie Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxans (z. B. Natriumsulfat) gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten, ATC-Code: GO4C AO2.

Präparate werden ausschließlich für die Behandlung von Prostataerkrankungen eingesetzt.

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische α_1 -Adrenorezeptoren, vor allem an die Subtypen α_{1A} und α_{1D} . Es führt so zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und der Urethra.

Pharmakodynamische Wirkung

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate. Durch Entspannung der glatten Muskulatur von Prostata und Harnröhre wird die Obstruktion gelindert und die Entleerungssymptome verbessert.

Es verbessert auch die Speichersymptome, bei denen die Blaseninstabilität eine wichtige Rolle spielt.

Diese Verbesserungen der Entleerungs- und Speichersymptome werden während der Langzeittherapie aufrechterhalten. Die Notwendigkeit für eine operative Behandlung oder Katheterisierung verzögert sich dadurch signifikant.

α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten können den Blutdruck durch Herabsetzen des peripheren Widerstandes senken. Bei Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch relevante Blutdrucksenkung beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie wurde mit Kindern mit neuropathischer Blase durchgeführt. Insgesamt wurden 161 Kinder (im Alter zwischen 2 und 16 Jahren) randomisiert und mit einem der drei Tamsulosin-Dosierungsbereiche (niedrig [0,001 bis 0,002 mg/kg], mittel [0,002 bis 0,004 mg/kg] und hoch [0,004 bis 0,008 mg/kg]) oder mit Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt war die Senkung des Detrusor-Leak-Point-Pressure (DLPP) auf <40 cm H₂O bei Patienten in zwei am selben Tag durchgeführten Untersuchungen. Sekundäre Endpunkte waren: Gegenwärtige Werte und prozentuale Veränderung des Detrusor-Leak-Point-Pressure gegenüber dem Ausgangswert, Verbesserung bzw. Stabilisierung von Hydronephrose

und Hydroureter und Veränderung des Urinvolumens, welches durch Katheterisierung gewonnen wurde, wie auch der im Katheterisierungstagebuch verzeichneten Anzahl der Einnässungen zum Zeitpunkt der Katheterisierung. Weder für den primären noch für einen der drei sekundären Endpunkte wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und den drei Tamsulosin-Dosisgruppen gefunden. Für keinen der Dosierungsbereiche konnte ein Ansprechen beobachtet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tamsulosin wird aus dem Darmtrakt aufgenommen und ist fast gänzlich bioverfügbar. Die Resorption von Tamsulosin wird durch eine zuvor eingenommene Mahlzeit verlangsamt. Eine gleichmäßige Resorption kann vom Patienten gefördert werden, wenn Tamsulosin Holsten stets nach derselben Mahlzeit eingenommen wird. Tamsulosin weist eine lineare Kinetik auf.

Bei Einmalgabe von Tamsulosin nach einer Mahlzeit werden Spitzenkonzentrationen im Plasma nach etwa 6 Stunden erreicht. Steady State-Konzentrationen liegen bei Mehrfachgabe nach 5 Tagen vor; die $C_{\max}$ ist etwa um zwei Drittel höher als nach Gabe einer Einzeldosis. Obwohl diese Beobachtung bei älteren Patienten gemacht wurde, ist ein ähnliches Ergebnis auch bei Jüngeren zu erwarten.

Die Plasmaspiegel zeigen nach einmaliger sowie auch nach mehrmaliger Gabe beträchtliche interindividuelle Schwankungen.

Verteilung

Bei Männern ist Tamsulosin zu ungefähr 99 % an Plasmaproteine gebunden und das Verteilungsvolumen ist gering (ungefähr 0,2 l/kg).

Biotransformation

Tamsulosin hat einen geringen First-pass-Effekt und wird nur langsam metabolisiert. Im Plasma liegt Tamsulosin überwiegend unverändert vor. Es wird in der Leber metabolisiert.

Bei Ratten führte Tamsulosin kaum zur Induktion mikrosomaler Leberenzyme.

Keiner der Metaboliten ist wirksamer als die Muttersubstanz.

Elimination

Tamsulosin und seine Metaboliten werden in erster Linie im Urin ausgeschieden, davon ungefähr 9 % der Dosis in unveränderter Form.

Nach einer Einzelgabe von Tamsulosin zusammen mit einer Mahlzeit und im Steady-State wurden Eliminationshalbwertszeiten von 10 bzw. 13 Stunden gemessen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien nach Einmalgabe und Mehrfachgabe wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Zusätzlich wurde die Reproduktionstoxizität bei Ratten, die Kanzerogenität bei Mäusen und Ratten und die Genotoxizität in vivo und in vitro untersucht.

Das allgemeine Toxizitätsprofil, wie man es nach hohen Dosen von Tamsulosin beobachtet, stimmt mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen von α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten überein.

Unter sehr hohen Dosen wurden bei Hunden Veränderungen im EKG beobachtet. Diese Reaktion wird jedoch nicht als klinisch relevant angesehen. Tamsulosin zeigte keine relevanten genotoxischen Eigenschaften.

Eine erhöhte Inzidenz an proliferativen Veränderungen der Brustdrüsen von weiblichen Ratten und Mäusen wurde berichtet. Diese Veränderungen, die wahrscheinlich auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen sind und nur nach Gabe hoher Dosen auftraten, wurden als klinisch unbedeutend eingestuft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Methylacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) dispersion 30 prozent

Polysorbat 80

Natriumlaurylsulfat

Triethylcitrat

Talkum

Kapselhülle

Gelatine

Indigocarmin(E132)

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: In der Originalverpackung aufbewahren.
Behälter: Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC-Aluminium) in Faltschachteln und HDPE-Behälter mit kindersicheren PP-Verschlüssen zu je 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 oder 200 Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

63241.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08-02-2006

10. STAND DER INFORMATION

02/2024