

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsulosin Zentiva 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid, entsprechend 0,367 mg Tamsulosin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Gelatinehartkapsel der Größe 3 mit einem orangefarbenen Kapselunterteil und einem olivfarbenen Kapseloberteil, gefüllt mit weißen bis gebrochen weißen Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Leber-und Nierenfunktionsstörung

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Hartkapsel wird als Ganzes eingenommen, ohne zerkleinert oder zerkaut zu werden, um die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes nicht zu beeinträchtigen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einschließlich arzneimittelinduzierten Angioödems, 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 Tamsulosinhydrochlorid 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 Tamsulosinhydrochlorid ist eine ärztliche Untersuchung erforderlich, um das Vorliegen anderer Erkrankungen, die die gleichen Symptome hervorrufen können wie eine benigne Prostatahyperplasie, auszuschließen. Eine digital-rektale Untersuchung und, falls nötig, eine Bestimmung des prostataspezifischen 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 sind in seltenen Fällen Angioödeme beobachtet worden. In einem solchen Fall ist die Behandlung sofort abzusetzen, der Patient ist bis zum Abklingen des Angioödems zu überwachen und Tamsulosin darf nicht wieder gegeben werden.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosinhydrochlorid behandelt wurden, trat das sogenannte „intraoperative Floppy-Iris-Syndrom“ (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 wird bei Patienten, bei denen eine Katarakt- oder Glaukom-Operation geplant ist, nicht empfohlen. Bei den Untersuchungen vor der Operation sollten Chirurgen und Augenärzte abklären, ob die für die Katarakt- oder Glaukomoperation 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).

Bei der Behandlung von Patienten mit Miktions-synkopen in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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, während 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 und Warfarin die freie Tamsulosinfraktion im menschlichem Plasma, noch ändert Tamsulosin die freie Plasmafraktion von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon.

Diclofenac und Warfarin können die Eliminationsrate von Tamsulosin 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; diese Anstiege werden 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

Tamsulosin ist nicht indiziert für die Anwendung bei Frauen.

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 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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen von Tamsulosin werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$,

< 1/100); selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankung des Nervensystems	häufig	Schwindel (1,3 %)
	gelegentlich	Kopfschmerzen
	selten	Synkope
Augenerkrankungen	nicht bekannt	verschwommenes Sehen*, Sehstörungen*
Herzerkrankungen	gelegentlich	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	gelegentlich	orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	gelegentlich	Rhinitis
	nicht bekannt	Epistaxis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
	nicht bekannt	Mundtrockenheit*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria
	selten	Angioödem
	sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom
	nicht bekannt	Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	häufig	Ejakulationsstörung, retrograde Ejakulation, Ejakulationsversagen
	sehr selten	Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gelegentlich	Asthenie

*beobachtet nach Markteinführung.

In Verbindung mit einer Tamsulosin-Therapie wurde in Anwendungsbeobachtungen über das Auftreten einer Pupillenverengung, eines sogenannten „intraoperativen Floppy-Iris-Syndrom“ (IFIS) während Katarakt- und Glaukom-Operationen berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erfahrungen nach Markteinführung: Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid über Vorhofflimmern, Arrhythmien, Tachykardien und Dyspnoe berichtet. Da diese spontan berichteten Ereignisse weltweite Erfahrungen nach Markteinführung widerspiegeln, können die Häufigkeiten und der kausale Zusammenhang mit Tamsulosin nicht zuverlässig 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
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung mit Tamsulosinhydrochlorid besteht die Möglichkeit schwerwiegender blutdrucksenkender Wirkungen. Schwerwiegende Blutdrucksenkungen wurden bei unterschiedlich hohen Überdosierungen beobachtet.

Behandlung

Bei einem akuten Blutdruckabfall nach Überdosierung sollte der Patient kardiovaskulär unterstützt werden. Der Blutdruck und die Herzfrequenz können durch flache Lagerung 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 sollten ergriffen werden.

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

Maßnahmen wie z. B. Erbrechen können zur Verhinderung der Resorption ergriffen werden. Sind größere Mengen geschluckt worden, so können 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: Urologika; Mittel bei benigner Prostatahyperplasie, ATC-Code: G04CA02.

Dieses Arzneimittel wird ausschließlich für die Behandlung von Prostataerkrankungen eingesetzt.

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische α_1 -Adrenorezeptoren, überwiegend an die mit α_{1A} und α_{1D} bezeichneten Subtypen. Die so erzielte Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und der Urethra führt zur Reduzierung des Tonus und damit zu einer Verbesserung des Harnflusses.

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 Symptome, die bei einer Blaseninstabilität von großer Bedeutung sind.

Diese Wirkungen von Tamsulosin auf die Füllungs- und Entleerungssymptome bleiben auch bei Langzeitanwendung erhalten, wodurch die Notwendigkeit für eine operative Behandlung oder eine Katheterisierung signifikant verzögert werden kann.

Alpha-1-Blocker können den Blutdruck durch Herabsetzen des peripheren Widerstandes erniedrigen. Im Rahmen von Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch relevante Blutdrucksenkung bei normotensiven Patienten 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 und 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 mit Placebo behandelt. Als primärer Endpunkt wurde das Ansprechen auf die Therapie festgelegt, definiert als Abnahme des Detrusor-Auslasswiderstandes (detrusor leak point pressure, LPP) auf < 40 cm H₂O auf der Grundlage von zwei Messungen pro

Tag. Sekundäre Endpunkte waren: absolute und prozentuale Veränderung des Detrusor-Auslasswiderstandes (LPP) seit Beginn der Studie, Verbesserung oder Stabilisierung einer Hydronephrose und eines Hydroureters, Veränderung der Urinmenge, die durch Katheterisierung bestimmt wurde sowie Häufigkeit des Einnässens zum Zeitpunkt der Katheterisierung gemäß Eintrag im Katheterisierungstagebuch.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tamsulosin wird 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 immer nach der gleichen 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 $\frac{2}{3}$ 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 hohe 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 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 wurde keine nennenswerte Induktion von mikrosomalen Leberenzymen durch Tamsulosin verursacht.

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

Dosisanpassungen sind bei leicht eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich.

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.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Verringerung der Tamsulosin-Dosis erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zur Einzel- und Mehrfachdosisapplikation wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Außerdem wurde die Reproduktionstoxizität 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-Adrenorezeptorantagonisten.

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 Mammae 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 klinisch relevant betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) -Dispersion 30 % (Ph.Eur.)

Dibutyldecandioat

Siliciumdioxid-Hydrat

Polysorbat 80

Calciumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselunterteil

Gelatine

Titandioxid

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

Eisen(III)-oxid

Kapseloberteil

Gelatine

Titandioxid

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

Eisen(II,III)-oxid

Indigocarmin-Aluminiumsalz

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackungen in Faltschachteln.

Packungsgrößen: 10, 20, 30, 50, 90, 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

Mitvertrieb

Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER

98625.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.05.2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).