

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsulosinhydrochlorid PUREN 0,4 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel, retardiert enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Tamsulosinhydrochlorid PUREN enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardkapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Olivgrün-opake/orange-opake Hartgelatinekapseln der Größe „1EL“ mit dem Aufdruck „D“ auf dem Kapseloberteil und „53“ auf dem Kapselunterteil mit lebensmittelechter schwarzer Tinte, gefüllt mit weißen bis gebrochen-weißen Kügelchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Erwachsene

Eine Kapsel täglich nach dem Frühstück oder der ersten Mahlzeit am Tag. Die Kapsel wird als Ganzes mit einem Glas Wasser im Stehen oder Sitzen (nicht im Liegen) geschluckt. Die Kapsel darf nicht zerbrochen oder auseinandergezogen werden, da dies die Freisetzung des retardierten Wirkstoffs beeinflussen könnte.

Ältere Patienten

Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance über 0,17 ml/sec (10 ml/min) ist keine Dosisänderung erforderlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisänderung erforderlich (siehe auch 4.3, Gegenanzeigen).

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, einschließlich arzneimittelinduziertes Angioödem
- Anamnetisch bekannte orthostatische Hypotonie
- Schwere Leberinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere α_1 -Adrenorezeptor-Antagonisten kann es in Einzelfällen während der Behandlung mit Tamsulosinhydrochlorid zu einem Blutdruckabfall kommen, der in seltenen Fällen eine Synkope auslösen kann. Bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwäche) sollte sich der Patient hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Vor Beginn einer Therapie mit Tamsulosinhydrochlorid sollte der Patient untersucht werden, um andere Erkrankungen auszuschließen, die dieselben Symptome wie eine benigne Prostatahyperplasie hervorrufen können. Vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollte eine digitale rektale Untersuchung erfolgen und nötigenfalls der Spiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) bestimmt werden.

Die Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 10 ml/min) sollte mit Vorsicht erfolgen, da diese Patienten nicht untersucht wurden.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosinhydrochlorid behandelt wurden, wurde während einer Katarakt- und Glaukomoperation das „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) beobachtet. Ein IFIS kann das Risiko von Augenkomplikationen während und nach der Operation erhöhen.

Das Absetzen von Tamsulosinhydrochlorid 1-2 Wochen vor einer Katarakt- oder Glaukomoperation wird Einzelberichten zufolge als nützlich angesehen, jedoch ist der Vorteil einer Unterbrechung der Behandlung noch nicht geklärt. Ein IFIS wurde auch bei Patienten angegeben, die Tamsulosinhydrochlorid schon längere Zeit vor der Operation abgesetzt hatten.

Die Einleitung einer Therapie mit Tamsulosinhydrochlorid bei Patienten, bei denen eine Kataraktoperation geplant ist, wird nicht empfohlen. Bei der präoperativen Untersuchung sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte darauf achten, ob ein Patient mit geplanter Kataraktoperation mit Tamsulosinhydrochlorid behandelt wird oder wurde. Dadurch soll sichergestellt werden, dass geeignete Maßnahmen bereit stehen, um ein IFIS während der Operation behandeln zu können.

Tamsulosinhydrochlorid sollte nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patienten mit schlecht metabolisierenden CYP2D6 Phänotyp gegeben werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosinhydrochlorid und Atenolol, Enalapril oder Theophyllin wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

Die gleichzeitige Behandlung mit Cimetidin führt zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Tamsulosinhydrochlorid, während Furosemid zu einem Abfall dieser Spiegel führt; da die Spiegel jedoch im Normbereich bleiben, muss die Dosierung nicht angepasst werden.

In vitro verändern weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin oder Warfarin die freie Fraktion von Tamsulosinhydrochlorid im Humanplasma. Tamsulosinhydrochlorid verändert auch nicht die freien Fraktionen von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid oder Chlormadinon.

Diclofenac und Warfarin können jedoch die Eliminationsrate von Tamsulosinhydrochlorid erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid und starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Exposition mit Tamsulosinhydrochlorid erhöhen. Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (einem bekannten starken CYP3A4-Inhibitor) führte zu einem Anstieg der AUC und $C_{\max}$ von Tamsulosinhydrochlorid um den Faktor 2,8 bzw. 2,2. Tamsulosinhydrochlorid sollte bei Patienten mit phänotypisch langsamem CYP2D6-Metabolismus nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren verabreicht werden.

Tamsulosinhydrochlorid sollte in Kombination mit starken und mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosinhydrochlorid und Paroxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der $C_{\max}$ und AUC von Tamsulosinhydrochlorid um den Faktor 1,3 bzw. 1,6. Diese Anstiege werden jedoch nicht als klinisch relevant angesehen.

Die gleichzeitige Verabreichung anderer α_1 -Adrenorezeptor-Antagonisten könnte zu blutdrucksenkenden Wirkungen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosinhydrochlorid PUREN ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Ejakulationsstörungen wurden in klinischen Kurz- und Langzeitstudien mit Tamsulosinhydrochlorid beobachtet. Über Vorfälle von Ejakulationsstörung, retrograder Ejakulation und Ejakulationsversagen wurde in der Zeit nach der Zulassungsphase berichtet.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollten die Patienten beachten, dass es zu Schwindel kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$, <	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <	Selten ($\geq 1/10.000$, <	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf
--------------------------	-------------------------------------	---	--	--	---

	1/10)	1/100)	1/1.000)		Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (1,3%)	Kopfschmerzen	Synkope		
Augenerkrankungen					Sehstörungen*, verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen		Palpitationen			
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis			Epistaxis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen			Mundtrockenheit*
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, Ejakulationsversagen			Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

*beobachtet nach Markteinführung

In Verbindung mit einer Behandlung mit Tamsulosinhydrochlorid wurde nach der Markteinführung während einer Katarakt- oder Glaukomoperation das Auftreten einer engen Pupille, das so genannte „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS), gemeldet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erfahrungen nach der Markteinführung: Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid über Vorhofflimmern, Arrhythmien, Tachykardie und Dyspnoe berichtet. Da diese spontan gemeldeten Nebenwirkungen aus weltweiten Erfahrungen nach der Markteinführung stammen, können über ihre Häufigkeit und den Kausalzusammenhang mit Tamsulosinhydrochlorid keine zuverlässigen Aussagen 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

Eine Überdosierung mit Tamsulosinhydrochloridhydrochlorid kann möglicherweise schwere, hypotensive Auswirkungen haben. Schwere, hypotensive Auswirkungen wurden bei verschiedengradigen Überdosierungen beobachtet.

Behandlung

Bei einer akuten Hypotonie nach Überdosierung sollten Maßnahmen zur Herz-Kreislauf-Unterstützung getroffen werden. Blutdruck und Herzfrequenz lassen sich normalisieren, indem sich der Patient hinlegt. Falls dies nicht ausreicht, können Volumenexpander und nötigenfalls Vasopressoren zum Einsatz kommen. Die Nierenfunktion sollte überwacht und es sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen getroffen werden. Eine Dialyse ist wahrscheinlich nicht von Nutzen, da Tamsulosinhydrochlorid zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden ist.

Zur Vermeidung einer Resorption können Maßnahmen wie induziertes Erbrechen getroffen werden. Bei Einnahme großer Mengen kann eine Magenspülung durchgeführt sowie Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxans, wie z.B. Natriumsulfat, verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei benigner Prostatahyperplasie, α_1 -Adrenorezeptor-Antagonisten,

ATC-Code: G04CA02

Arzneimittel für die ausschließliche Behandlung von Prostataerkrankungen.

Wirkmechanismus

Tamsulosinhydrochlorid bindet sich selektiv und kompetitiv an postsynaptische α_{1A} -Adrenorezeptoren, insbesondere an die Subtypen α_{1A} und α_{1D} . Dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und Urethra.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tamsulosinhydrochlorid 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 Wirkung auf die irritativen und die obstruktiven Symptome werden unter der Langzeittherapie aufrechterhalten. Die Notwendigkeit für eine operative Behandlung oder Katheterisierung wird signifikant verzögert.

α_1 -Adrenorezeptor-Antagonisten können den Blutdruck durch Herabsetzen des peripheren Gefäßwiderstandes senken. In Studien mit Tamsulosinhydrochlorid wurde keine klinisch wesentliche Blutdrucksenkung beobachtet.

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 Tamsulosinhydrochlorid 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, 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 Tamsulosinhydrochlorid-Gruppen festgestellt. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde bei keiner der drei Dosierungen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tamsulosinhydrochlorid wird schnell aus dem Darm resorbiert und weist eine fast vollständige Bioverfügbarkeit auf. Die Resorption des Arzneimittels erfolgt nach einer zuvor eingenommenen Mahlzeit langsamer. Eine gleichmäßige Resorption kann sichergestellt werden, indem Tamsulosinhydrochlorid immer nach dem Frühstück eingenommen wird. Tamsulosinhydrochlorid zeigt eine lineare Kinetik.

Die maximalen Plasmaspiegel werden etwa 6 Stunden nach einer Einzeldosis Tamsulosinhydrochlorid bei Einnahme nach einer vollständigen Mahlzeit erreicht. Der Steady State (Fließgleichgewicht) wird an Tag 5 nach wiederholter Gabe erreicht; zu diesem Zeitpunkt ist C_{max} bei den Patienten um etwa zwei Drittel höher als nach einer Einzeldosis. Auch wenn dies nur bei älteren Patienten nachgewiesen wurde, ist dasselbe Ergebnis auch bei jüngeren Patienten zu erwarten.

Sowohl nach Einzelgabe als auch nach wiederholter Gabe zeigen die Plasmaspiegel von Tamsulosinhydrochlorid beträchtliche interindividuelle Unterschiede.

Verteilung

Beim Menschen ist Tamsulosinhydrochlorid zu über 99% an Plasmaproteine gebunden und weist ein geringes Verteilungsvolumen auf (etwa 0,2 l/kg).

Biotransformation

Tamsulosinhydrochlorid weist einen geringen First-Pass-Effekt auf. Der größte Anteil von Tamsulosinhydrochlorid findet sich unverändert im Plasma wieder. Der Wirkstoff wird in der Leber verstoffwechselt.

In Studien an Ratten wurde festgestellt, dass Tamsulosinhydrochlorid nur eine geringe Induktion mikrosomaler Leberenzyme hervorruft.

In-vitro Ergebnisse deuten darauf hin, dass CYP3A4 und auch CYP2D6 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)

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

Elimination

Tamsulosinhydrochlorid und seine Metaboliten werden hauptsächlich im Urin ausgeschieden, wobei etwa 9% der Dosis in unveränderter Form vorliegen.

Die Eliminationshalbwertszeit von Tamsulosinhydrochlorid beträgt bei Patienten etwa 10 Stunden (bei Einnahme nach einer Mahlzeit) und 13 Stunden im Steady State.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität nach einmaliger und wiederholter Gabe wurde bei Mäusen, Ratten und Hunden untersucht. Die Reproduktionstoxizität wurde bei Ratten, die Kanzerogenität bei Mäusen und Ratten und die Genotoxizität *in vivo* und *in vitro* untersucht.

Das allgemeine Toxizitätsprofil bei hohen Dosen Tamsulosinhydrochlorid entspricht der pharmakologischen Wirkung von alpha-adrenergen Antagonisten. Bei sehr hohen Dosen fanden sich bei Hunden EKG-Veränderungen. Dies wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Tamsulosinhydrochlorid zeigte keine signifikanten genotoxischen Eigenschaften.

Bei Exposition mit Tamsulosinhydrochlorid wurden stärkere proliferative Veränderungen in den Brustdrüsen weiblicher Ratten und Mäuse gefunden. Diese Befunde, die wahrscheinlich indirekt mit einer Hyperprolaktinämie zusammenhängen und nur nach Verabreichung hoher Dosen auftreten, werden als klinisch nicht relevant angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mikrokristalline Cellulose
Talkum
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer
Natriumdodecylsulfat
Polysorbat 80
Triacetin
Calciumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle:

Indigocarmin (E132)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine
Natriumdodecylsulfat

Drucktinte:

Schellack
Propylenglycol
Eisenoxid schwarz (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE-Flasche:

Nach Anbruch der HDPE-Flasche: Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 1, 2, 4, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 oder 200 Hartkapseln.

Weiß-opakes, rundes HDPE-Flasche mit weiß-opakem Polypropylenverschluss: 10 und 250 Hartkapseln.

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

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

99705.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

09.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig