

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Tamsulosin AbZ 0,4 mg Hartkapseln
mit veränderter Wirkstofffreisetzung**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Orange-olivgrüne Hartkapsel. Die Hartkapseln enthalten weiße bis weißgraue Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptome des unteren Harntraktes bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Hartkapsel täglich nach dem Frühstück oder nach der ersten Mahlzeit des Tages. Die Hartkapsel wird als Ganzes mit einem Glas Wasser im Stehen oder Sitzen (nicht im Liegen) geschluckt. Die Hartkapsel sollte nicht zerkleinert oder auseinander gezogen werden, um die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes nicht zu beeinträchtigen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Tamsulosin bei Kindern. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tamsulosin bei Kindern im Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tamsulosin (einschließlich arzneimittelinduziertes Angioödem) oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch bekannte orthostatische Hypotonie.
- Schwere Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unter der Behandlung mit Tamsulosin kann es 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 ist eine ärztliche Untersuchung erforderlich, um das Vorliegen anderer Erkrankungen, die ähnliche Symptome hervorrufen können wie eine benigne Prostatahyperplasie (BPH), auszuschließen. Eine rek-

tale Untersuchung der Prostata 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. „intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) während Katarakt-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-Operation abzusetzen. Der Vorteil einer Therapieunterbrechung ist aber bisher noch nicht erwiesen. IFIS wurde auch bei Patienten berichtet, die Tamsulosin eine längere Zeit vor der Katarakt-Operation abgesetzt hatten.

Eine Tamsulosinhydrochlorid-Behandlung sollte bei Patienten, bei denen eine Katarakt-Operation geplant ist, nicht begonnen werden. Bei den Untersuchungen vor der Operation sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte abklären, ob die für die Katarakt-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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Es wurden keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosin und Atenolol, Enalapril, Nifedipin 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,

Amisulpridin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin oder Warfarin die freie Fraktion von Tamsulosin im menschlichen Plasma. Ebenso wenig verändert Tamsulosin die freien Fraktionen von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid oder 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. 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

Für die Behandlung von Frauen ist Tamsulosin nicht indiziert.

Ejakulationsstörungen wurden in klinischen Kurz- und Langzeitstudien mit Tamsulosin beobachtet. Fälle von Ejakulationsstörungen, retrograder Ejakulation und Ejakulationsversagen wurden nach Markteinführung berichtet.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 2

In Verbindung mit einer Tamsulosin-Therapie wurde im Rahmen der Anwendungsbeobachtung über das Auftreten einer Form der Pupillenverengung, das sog. „intraoperative Floppy-Iris-Syndrom“ (IFIS), während Katarakt-Operationen berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung

Zusätzlich zu den oben aufgeführten unerwünschten Ereignissen sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Tamsulosin noch folgende Nebenwirkungen gemeldet worden:

	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 ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Kopfschmerzen	Synkope		
Herzerkrankungen		Tachykardie, Palpitationen			
Augenerkrankungen					Verschwommenes Sehen, Sehstörung
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, 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			

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Vorhofflimmern, Arrhythmie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Dyspnoe

Da diese spontan gemeldeten Ereignisse aus der weltweiten Anwendungsbeobachtung stammen, können keine verlässlichen Aussagen über die Häufigkeit ihres Auftretens und die Bedeutung von Tamsulosin für ihre Entstehung getroffen 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 blutdrucksenkende Wirkungen wurden bei verschiedenen Überdosierungsmengen beobachtet.

Behandlung

Im Falle einer akuten Hypotonie aufgrund einer Überdosierung sollte der Patient kardiovaskulär unterstützt werden. Der Blutdruck und die Herzfrequenz können durch

Hinlegen des Patienten wieder normalisiert werden. Falls dies nicht ausreicht, können Volumenexpander und, falls nötig, Vasopressoren eingesetzt werden. Die Nierenfunktion ist zu überwachen und allgemeine unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten. Eine Dialyse ist wahrscheinlich ohne Nutzen, da Tamsulosin zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden ist.

Zur Reduzierung der Resorption können Maßnahmen wie das Herbeiführen von Erbrechen ergriffen werden. Sind größere Mengen geschluckt worden, so kann eine Magenspülung durchgeführt werden sowie Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxans wie z. B. Natriumsulfat verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Tamsulosin ist ein Alpha-1A-Adrenorezeptor-Blocker. Dieses Arzneimittel wird ausschließlich für die Behandlung von Prostataerkrankungen eingesetzt.

ATC-Code: G04CA02

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische Alpha-1A-Adrenorezeptoren, die für die Kontraktion der glatten Muskulatur verantwortlich sind, und führt so zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und der Urethra.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate durch Relaxation der glatten Muskula-

tur der Prostata und Urethra. Dadurch wird die Obstruktion gelindert.

Das Arzneimittel verbessert auch die irritativen und obstruktiven Symptome, bei denen vor allem die Kontraktion der glatten Muskulatur des unteren Harntraktes eine wichtige Rolle spielt.

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 des Arzneimittels auf die Füllungs- und Entleerungssymptome bleiben auch bei Langzeitanwendung erhalten, wodurch die Notwendigkeit für eine operative Behandlung signifikant verzögert werden kann.

Kinder und Jugendliche

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Dosisfindungsstudie wurden Kinder mit neuropathischer Blase untersucht. Insgesamt wurden 161 Kinder (im Alter von 2 bis 16 Jahren) randomisiert und mit einer von 3 Dosisstärken von Tamsulosin (niedrig [0,001 bis 0,002 mg/kg], mittel [0,002 bis 0,004 mg/kg], hoch [0,004 bis 0,008 mg/kg]) oder Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt war die Anzahl an Patienten, bei denen der Detrusor-LPP (*Leak Point Pressure*) bei zwei Beurteilungen am selben Tag auf < 40 cm H₂O abgesunken war. Sekundäre Endpunkte: tatsächliche und prozentuale Veränderung des Detrusor-LPPs im Vergleich zu Baseline, Verbesserung oder Stabilisierung der Hydronephrose und des Hydroureters und

Veränderung des per Katheter entnommenen Urinvolumens sowie Häufigkeit des Einnässens zum Zeitpunkt der Katheterisierung anhand der Aufzeichnungen im Kathetertagebuch. Weder beim primären noch bei einem der sekundären Endpunkte wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Placebo-Gruppe und einer der 3 Tamsulosin-Dosisgruppen festgestellt. Bei keiner Dosisstärke wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung 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 dem Frühstück 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, der bis Tag 5 nach Beginn der Mehrfachgabe erreicht wird, liegt die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) 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.

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 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-Adrenozeptor-Blockern.

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.

Bei Exposition mit Tamsulosin wurde eine erhöhte Inzidenz an proliferativen Veränderungen der Mammas bei weiblichen Ratten und Mäusen beschrieben. Dieser Befund, der wahrscheinlich indirekt auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen ist und der nur bei hohen Dosierungen auftrat, wird als klinisch nicht relevant betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

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

Kapselhülle

Gelatine
Indigocarmin (E 132)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times 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

Blisterpackungen: In der Originalverpackung aufbewahren.

Tablettenbehältnis: Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminiumblisterpackungen oder PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackungen in Faltschachteln und/oder Polyethylen(HDPE)-Flasche mit einem kindersicheren Polypropylenverschluss mit 50 und 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

63516.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Januar 2006

Datum der Verlängerung der Zulassung:
24. Juli 2015

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Tamsulosin AbZ 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Für **Tamsulosin AbZ 0,4 mg** wurde im Jahr 2003 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 32 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat (Omnic® 0,4 mg) durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Tamsulosin nach Gabe von 1 Hartkapsel **Tamsulosin AbZ 0,4 mg** bzw. Referenzpräparat (Omnic® 0,4 mg) im Steady state:

	Tamsulosin AbZ 0,4 mg (MW)	Omnic® 0,4 mg (MW)
AUC_{ss} [h × µg/ml]	151,12	150,16
$C_{max,ss}$ [ng/ml]	11,26	10,94
$C_{min,ss}$ [ng/ml]	2,99	2,93

AUC_{ss} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-state-Dosierungsintervall (24 h)

$C_{max,ss}$ maximale Plasmakonzentration im Steady-state-Dosierungsintervall (24 h)

$C_{min,ss}$ minimale Plasmakonzentration im Steady-state-Dosierungsintervall (24 h)

MW geometrischer Mittelwert

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-entscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Tamsulosin AbZ 0,4 mg** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 100,6 % (berechnet aus den AUC_{ss} -Mittelwerten, s. o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC_{ss} , $C_{max,ss}$ und $C_{min,ss}$ dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

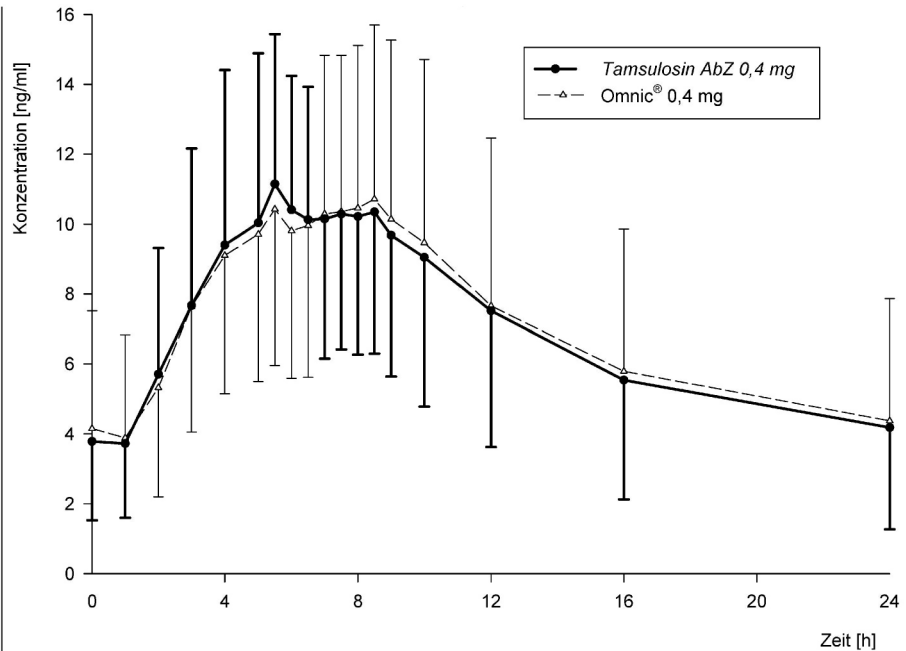


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Tamsulosin nach Gabe von 1 Hartkapsel **Tamsulosin AbZ 0,4 mg** bzw. Referenzpräparat (Omnic® 0,4 mg) im Steady state.