HEUMANN

Tamsulosin Heumann 0,4 mg Hartkapseln

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tamsulosin Heumann 0,4 mg Hartkapseln, retardiert

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Hartkapsel, retardiert enthält 0,4 mg Tamsulosinhvdrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel, retardiert.

330 mg weiße bis gebrochen-weiße filmüberzogene Pellets in einer Kapselhülle der Größe Nr. 2 mit einem braun-opaken Oberteil und einem gelbbraun-opaken Unterteil.

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevanten Anwendungsgebiete von Tamsulosin Heumann für Kinder. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tamsulosin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht belegt. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen Eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen ist nicht notwendig.

Anwendung bei Leberfunktionsstörungen Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz ist nicht notwendig (siehe auch Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen").

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einschließlich durch den Wirkstoff hervorgerufene Angioödeme, 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 α₁-Adrenozeptor-Antagonisten kann es in einzelnen Fällen während der Behandlung mit Tamsulosin zu einem Blutdruckabfall kommen, der selten zu einer Synkope führen kann. Bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwäche) sollte sich der Patient hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Vor Einleitung der Behandlung mit Tamsulosin ist eine Untersuchung erforderlich, um das Vorliegen anderer Erkrankungen, welche die gleichen Symptome hervorrufen können wie eine benigne Prostatahyperplasie, 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

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosin 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, Tamsulosin 1-2 Wochen vor einer Katarakt- oder Glaukom-Operation abzusetzen. Der Vorteil einer Therapieunterbrechung ist aber noch nicht geklärt. IFIS wurde auch bei Patienten berichtet, die Tamsulosin eine längere Zeit vor der Katarakt-Operation abgesetzt hatten.

Eine Tamsulosin-Behandlung sollte bei Patienten, bei denen eine Katarakt- oder Glaukom-Operation geplant ist, nicht beaonnen werden.

Bei den Untersuchungen vor der Operation sollten Kataraktchirurgen 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

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

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Es wurden keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosin und

Atenolol, Enalapril, oder Theophyllin beschrieben.

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin führt zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Tamsulosin, während Furosemid zu einem Abfall der Tamsulosinspiegel führt. Da aber die Spiegel im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht notwen-

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 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 α^1 -Adrenozeptor-Antagonisten könnte zu blutdrucksenkenden Wirkungen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosin ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.

In klinischen Studien wurden Ejakulationsstörungen sowohl nach kurzzeitiger als auch nach längerer Anwendung von Tamsulosin beobachtet. Über retrograde Ejakulationen und Ejakulationsversagen wurden nach Zulassung 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 das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten müssen iedoch beachten, dass es zu Schwindel kommen kann.



Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
	(> 1/100, < 1/10)	(> 1/1.000, < 1/100)	(> 1/10.000, < 1/1.000)	(< 1/10.000)	(Häufigkeit auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nerven- systems	Schwindel (1,3%)	Kopfschmerzen	Synkope		,
Augenerkrankungen					Verschwommenes Sehen*, Sehstörungen*
Herz- Kreislauferkrankungen		Palpitationen			
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Rhinitis			Epistaxis*
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 Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Ejakulations- störungen			Priapismus	Retrograde Ejakula- tion, Ejakulations- versagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

^{*} beobachtet nach Markteinführung

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle oben

In Verbindung mit einer Tamsulosin-Therapie wurde über das Auftreten eines sog. "intra-operative Floppy Iris Syndrome" während Katarakt- und Glaukom-Operationen (IFIS) berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

Erfahrungen seit Markteinführung

Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurde in Verbindung mit der Anwendung von Tamsulosin über Vorhofflimmern, Arrhythmien, Tachykardien und Dyspnoe berichtet. Da diese spontan gemeldeten Ereignisse auf weltweite Erfahrungen nach Markteinführung zurückgehen, kann die Häufigkeit der Ereignisse und die Rolle von Tamsulosinhydrochlorid in ihrer Verursachung 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. Schwerwiegende blutdrucksenkende Wirkungen wurden bei verschiedenen Überdosierungsmengen beobachtet.

Die höchste Dosis einer unbeabsichtigten Überdosierung von Tamsulosinhydrochlorid betrug 12 mg. Diese führte zu schwerwiegenden Kopfschmerzen. Ein Krankenhausaufenthalt war nicht nötig.

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 Volumenexpander 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 Plasmaproteine gebunden ist. Bestimmte Maßnahmen, wie z.B. Emesis,

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: Urologika, Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonist ATC-Code: G04C A02. Arzneimittel für die ausschließliche Behandlung von Prostataerkrankungen.

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische $\alpha_{\text{1}}\text{-}Adrenozeptoren,}$ insbesondere an die Subtypen α_{1A} und $\alpha_{\text{1D}}.$ Dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und Urethra.

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. Tamsulosin lindert außerdem die irritativen Symptome, bei denen Blaseninstabilität eine wichtige Rolle spielt.

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

 $\alpha_1\text{-}Adrenozeptor\text{-}Antagonisten können den Blutdruck senken, indem sie den peripheren Gefäßwiderstand reduzieren. Im Rahmen von Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch signifikante Blutdrucksenkung beobachtet.$

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 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 H_2O auf der Grundlage von zwei Messungen an einem Tag, festlegt. Sekundäre Endpunkte waren: Absolute und prozentuale Veränderung des Detrusor-Auslasswiderstandes (LPP) seit Beginn der Studie, Verbesserung oder Stabilisierung einer Hydronephrose und eines Hydro-

ji HEUMANN

Tamsulosin Heumann 0,4 mg Hartkapseln

ureter, die Veränderung der Urinmenge, die durch Katheterisierung bestimmt wurde und die Häufigkeit des Einnässens zum Zeitpunkt der Katheterisierung gemäß Eintrag im Katheterisierungstagebuch. Es wurde weder hinsichtlich des primären noch einer der sekundären Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und einer der drei 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 immer nach der gleichen Mahlzeit 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 Mehrfachdosisgabe erreicht wird, ist $C_{\rm max}$ 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 in der Leber metabolisiert.

Bei Ratten führte die Gabe von Tamsulosin zu keiner nennenswerten Induktion der mikrosomalen Leberenzyme. *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 Abschnitt 4.4 und 4.5). Keiner der Metaboliten ist aktiver als der

Elimination

Wirkstoff selbst.

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit 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 α^1 -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 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 relevant erachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30 % (Ph. Eur.) (enthält: Polysorbat 80, Natriumdodecylsul-

Talkum

Triethylcitrat

Calciumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172) Eisen(II, III)-oxid (E 172) Eisen(III)-oxid (E 172) Titandioxid (E 171) Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose, transparente PVC/PVdC/Aluminium Blister.

Originalpackungen mit 20, 50, 90 und 100 Kapseln.

Klinikpackungen (gebündelt) mit 500 (5 \times 100) Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen. 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:

norispharm GmbH Südwestpark 50 90449 Nürnberg

unc

Heunet Pharma GmbH Südwestpark 50 90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

63917.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Februar 2006 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Februar 2010

10. Stand der Information

10/2015

11. Verschreibungsstatus

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55 60329 Frankfurt