

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsulosin esparma 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 0,4 mg Tamsulosin als Wirkstoff.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Orange-olivgrüne Kapsel (19,3 × 6,4 mm). Die Kapseln enthalten weiße bis weißgraue Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Symptomen des unteren Harntrakts bei benigner Prostatahyperplasie (BPH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Auch bei leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz muss keine Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine entsprechende Indikation für die Anwendung von Tamsulosin bei Kindern und Jugendlichen.

Über die Sicherheit und Wirksamkeit von Tamsulosin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Angaben vor. Die derzeit verfügbaren Daten sind Abschnitt 5.1 zu entnehmen.

Art der Anwendung

Eine Kapsel täglich nach dem Frühstück oder nach der ersten Mahlzeit des Tages. Die Kapsel wird im Ganzen geschluckt und sollte nicht zerkleinert oder gekaut werden, um die veränderte Freisetzung des Wirkstoffs nicht zu beeinträchtigen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einschließlich arzneimittelinduziertem Angioödem oder gegen 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 auch bei anderen α_1 -Adrenozeptorantagonisten kann es unter der Behandlung mit Tamsulosin im Einzelfall zu einem Blutdruckabfall kommen, der in seltenen Fällen zu einer Synkope führt. Beim 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 ärztliche Untersuchung erforderlich, um das Vorliegen anderer Erkrankungen, die die gleichen Symptome hervorrufen können wie eine benigne Prostatahyperplasie, auszuschließen. Eine digital-rektale Untersuchung und gegebenenfalls 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.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat das sog. „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des „Small Pupil Syndroms“) 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 nicht geklärt. IFIS wurde auch bei Patienten berichtet, die Tamsulosin eine längere Zeit vor der Operation abgesetzt hatten.

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

Bei den Untersuchungen vor der Operation sollten Chirurgen 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 können.

Bei Patienten vom CYP2D6-Poor-Metabolizer-Phänotyp sollte Tamsulosin nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Tamsulosin 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 an Erwachsenen durchgeführt.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tamsulosin mit Atenolol, Enalapril, oder Theophyllin wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin führt zu einem Anstieg und die gleichzeitige Anwendung von Furosemid zu einem Abfall der Plasmaspiegel von Tamsulosin. Da die Konzentrationen von Tamsulosin jedoch im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

In vitro verändern weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadi-

non, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin und Warfarin die freie Fraktion von Tamsulosin im menschlichen Plasma. Auch Tamsulosin bewirkt keine Veränderung der freien Fraktion von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon.

Diclofenac und Warfarin können allerdings die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosin mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer erhöhten Exposition mit Tamsulosin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketokonazol (einem bekannten starken CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der AUC und C_{max} von Tamsulosin um den Faktor 2,8 bzw. 2,2. Bei Patienten vom CYP2D6 Poor-Metabolizer-Phänotyp sollte Tamsulosin nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Tamsulosin sollte mit Vorsicht in Kombination mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosin 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 Anwendung anderer α_1 -Adrenorezeptorantagonisten kann zu einer Blutdrucksenkung 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. Ejakulationsstörungen, Ejakulationsversagen und retrograde Ejakulationen wurden nach Zulassung berichtet.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Tamsulosin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten müssen jedoch beachten, dass Tamsulosin zu Schwindel und Benommenheit führen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 2

Im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung des Arzneimittels ist das während Katarakt- und Glaukomoperationen aufgetretene Syndrom der kleinen Pupille, das sogenannten „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS), mit einer Tamsulosin-Therapie in Verbindung gebracht worden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erfahrungen nach der Markteinführung: Neben den oben genannten unerwünschten Wirkungen wurde in Verbindung mit der Einnahme von Tamsulosin auch über Fälle von Vorhofflimmern, Herzrhythmusstörungen, Tachykardie und Dyspnoe berichtet. Da diese spontan berichteten Fälle den weltweit nach der Markteinführung gesamt-

	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 (1,3 %)	Kopfschmerzen	Synkope		
Augenerkrankungen					Verschwommenes Sehen Sehstörungen
Herzerkrankungen		Palpitation			
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Rhinitis			Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen			Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom	Erythema multiforme Exfoliative Dermatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ejakulationsstörungen einschließlich retrograder Ejakulation und Ejakulationsversagen			Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

melten Erfahrungen entstammen, lassen sich keine zuverlässigen Aussagen zur Häufigkeit dieser Nebenwirkungen und zur Rolle von Tamsulosin dabei machen.

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

Überdosierung mit Tamsulosin hat potenziell schwere Hypotonie zur Folge. Schwere Hypotonie wurden bei unterschiedlich starker Überdosierung beobachtet.

Behandlung

Im Falle eines akuten Blutdruckabfalls 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 gegebenenfalls Vasokonstriktoren eingesetzt werden. Die Nierenfunktion ist zu überwachen, und es sind allgemein unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Eine Dialyse ist wenig sinnvoll, da Tamsulosin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist.

Die Resorption des Arzneimittels lässt sich durch bestimmte Maßnahmen wie zum Bei-

spiel Erbrechen einschränken. Sind größere Mengen geschluckt worden, kann eine Magenspülung durchgeführt sowie Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxans, z. B. Natriumsulfat, verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: α_1 -Adrenozeptorantagonist, ATC-Code: GO4CA02. Präparate zur ausschließlichen Behandlung von Prostataerkrankungen.

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet 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 von Prostata und Urethra.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate. Tamsulosin lindert Obstruktionen, indem es die Spannung in der glatten Muskulatur der Prostata und Urethra verringert und dadurch die Entleerungssymptome verbessert.

Auch verbessert Tamsulosin die Speichersymptome, bei denen die Instabilität der Blase eine wichtige Rolle spielt.

Diese Wirkungen auf die Speicher- und Entleerungssymptomatik bleiben bei einer Langzeittherapie erhalten. Die Notwendigkeit einer Operation oder Katheterisierung wird dabei signifikant verzögert.

α_1 -Adrenozeptorantagonisten können den Blutdruck senken, indem sie den peripheren Widerstand reduzieren. Im Rahmen von

Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch signifikante Blutdrucksenkung beobachtet.

Kinder und Jugendliche

An Kindern mit einer neuropathischen Blase wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosierungsstudie durchgeführt. Es wurden insgesamt 161 Kinder (im Alter von 2 bis 16 Jahren) randomisiert und mit einer von drei Dosen Tamsulosin (niedrige Dosis [0,001 bis 0,002 mg/kg], mittlere Dosis [0,002 bis 0,004 mg/kg] und hohe Dosis [0,004 bis 0,008 mg/kg]) oder einem Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt war die Zahl der Patienten, die ausgehend von zwei Bewertungen an einem Tag den Widerstand ihres Entleerungsmuskels (detrusor leak point pressure (LPP)) auf < 40 cmH₂O reduzieren konnten. Sekundäre Endpunkte waren: reale und prozentuale Veränderungen ausgehend vom Ausgangswert des Widerstands des Entleerungsmuskels, Verbesserung oder Stabilisierung von Hydronephrose und Hydroureter und Veränderung im Harnvolumen durch Katheterisierung und Anzahl der Nasszustände zum Zeitpunkt der Katheterisierung gemäß Eintragung im Katheterisierungstagebuch. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Placebogruppe und den drei Tamsulosin-Gruppen festgestellt, weder bei den primären noch bei den sekundären Endpunkten. Bei keiner der Dosen wurde eine Dosiswirkung festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tamsulosin wird aus dem Darm absorbiert und ist nahezu vollständig bioverfügbar. Die Resorption von Tamsulosin wird durch eine zuvor eingenommene Mahlzeit verlangsamt.

Eine gleichmäßige Absorption kann durch die Einnahme von Tamsulosin immer nach derselben Mahlzeit gefördert werden.

Tamsulosin zeigt eine lineare Kinetik.

Nach der Einnahme einer Einzeldosis Tamsulosin nach einer Mahlzeit werden Plasmaspitzenkonzentrationen von Tamsulosin nach ca. 6 Stunden erreicht. Im Steady State, das bis Tag 5 nach einer Mehrfachgabe erreicht wird, ist C_{max} um etwa zwei Drittel höher als nach einer Einzeldosis. Obgleich diese Ergebnisse bei älteren Patienten erreicht wurden, werden die gleichen Resultate auch bei jungen Patienten erwartet. Es treten beträchtliche individuelle Schwankungen der Tamsulosin-Plasmaspiegel sowohl nach Einfach- als auch Mehrfachdosierung auf.

Verteilung

Beim Menschen ist Tamsulosin zu ca. 99 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen ist gering (ca. 0,2 l/kg).

Biotransformation

Tamsulosin weist einen geringen First-Pass-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.

Keiner der Metaboliten weist eine höhere Aktivität als die ursprüngliche Verbindung auf.

Elimination

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wobei etwa 9 % der Dosis in Form des unveränderten Wirkstoffs vorliegen.

Nach Einnahme einer Einzeldosis Tamsulosin nach einer Mahlzeit und im Steady State sind bei Patienten Eliminationshalbwertzeiten von 10 bzw. 13 Stunden gemessen worden

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zur Einzel- und Mehrfachdosenapplikation 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 untersucht.

Das allgemeine Toxizitätsprofil, wie es unter der Anwendung von hoch dosiertem Tamsulosin beschrieben wurde, entspricht den bekannten pharmakologischen Wirkungen von α_1 -Adrenozeptorantagonisten.

Bei sehr hohen Dosen kam es bei Hunden zu Veränderungen im EKG, die jedoch nicht als klinisch relevant erachtet werden. Tamsulosin zeigte keine relevanten genotoxischen Eigenschaften.

Es wurde eine erhöhte Inzidenz an proliferativen Veränderungen der Mammae bei weiblichen Ratten und Mäusen beschrieben. Diese Ergebnisse, die wahrscheinlich auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen sind und nur bei hohen Dosierungen auftreten, gelten als nicht relevant.

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
 Titandioxid
 Eisen(III)-oxid
 Eisen(III)-hydroxid-oxid · H₂O
 Eisen(II,III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: In der Originalverpackung aufbewahren.

Tablettenbehältnisse: Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-/PE-/PVDC-/Aluminiumblisterpackungen in Faltschachteln und HDPE-Behältnissen mit kindersicherem PP-Verschluss mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 oder 200 Hartkapseln 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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: +49 30 71094-4200
 Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

63230.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2018

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin