

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tamsunar® 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Tamsulosinhydrochlorid

Eine Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung zum Einnehmen.

Orange/olivgrüne Hartkapseln. Die Kapsel enthält weiße bis gebrochen weiße Pellets.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

1 Kapsel täglich

Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen

Bei Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe auch Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Kinder und Jugendliche

Tamsunar® 0,4 mg ist für Kinder nicht geeignet.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Eine Kapsel täglich nach dem Frühstück oder nach der ersten Mahlzeit des Tages. Die Kapsel muss als Ganzes geschluckt werden: Sie darf nicht zerdrückt oder zerkaut werden, um die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes nicht zu beeinträchtigen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (einschließlich arzneimittel-induziertes Angioödem) oder einen

der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Schon früher beobachtete orthostatische Hypotonie (anamnestisch bekannte orthostatische Hypotonie).
- Schwere Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten kann es in einzelnen Fällen unter der Behandlung mit Tamsulosin 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 des Patienten 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 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. „intra-operative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) während der Katarakt-Operation auf. IFIS kann zu vermehrten Komplikationen während der Operation führen. Eine Tamsulosin-Behandlung sollte bei Patienten, bei denen eine Katarakt-Operation geplant ist, nicht begonnen werden.

In einzelnen Berichten wurde es als nützlich angesehen, Tamsulosin 1-2 Wochen vor einer Katarakt-Operation abzusetzen. Der Vorteil und die Dauer einer Therapieunterbrechung vor einer Katarakt-Operation ist aber noch nicht geklärt.

Bei den Untersuchungen vor der Operation sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte abklären, ob die für die Kataraktoperation 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.

Tamsulosin sollte nicht in Kombination mit starken Inhibitoren des CYP3A4-Typs bei Patienten, die schwache Metabolisierer des CYP2D6 Phänotyps sind, gegeben werden.

Tamsulosin sollte bei der Kombination mit starken und moderaten Inhibitoren des Typ CYP3A4 mit Vorsicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Tamsunar® 0,4 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsellumen, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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, da aber die Spiegel im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid führt zwar zu einem Abfall der Plasmaspiegel von Tamsulosin, da aber die Spiegel im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

In vitro veränderten weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin und Warfarin die freie Fraktion von Tamsulosin in menschlichem Plasma. Tamsulosin verändert auch nicht die freien Fraktionen von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon.

In-vitro-Studien mit Lebermikrosomen (repräsentativ für die Metabolisierung über das Cytochrom-P450-Enzymsystem) ergaben keine Anhaltspunkte für Wechselwirkungen mit Amitriptylin, Salbutamol, Glibenclamid und Finasterid auf der Ebene der hepatischen Metabolisierung.

Diclofenac und Warfarin können die Eliminationsrate von Tamsulosin aber erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosin mit starken Inhibitoren des CYP3A4-

Typs kann zur erhöhten Tamsulosinhydrochlorid-Exposition führen. Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (einem bekannten starken CYP3A4 Inhibitor) erhöhte AUC und C_{max} von Tamsulosinhydrochlorid um einen Faktor von 2,8 bzw. 2,2. Tamsulosinhydrochlorid sollte bei Patienten mit mangelhaften CYP2D6-Metabolismus-Phänotyp nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren verabreicht werden.

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Tamsulosinhydrochlorid mit Paroxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, erhöhte C_{max} und AUC von Tamsulosin um einen Faktor von 1,3 bzw. 1,6; aber diese Anstiege werden nicht als klinisch relevant angesehen.

Die gleichzeitige Gabe von anderen Alpha-1-Rezeptorenblockern könnte zu blutdrucksenkenden Wirkungen führen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsunar® 0,4 mg ist nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert.

Ejakulationsstörungen wurden in Lang- und Kurzzeitstudien mit Tamsulosin beobachtet. Vorkommnisse von Ejakulationsstörungen, retrograder Ejakulation und Ausbleiben der Ejakulation wurden in der Zeit nach der 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 jedoch beachten, dass es zu Schwindel kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach der MedDRA Systemorganklasse in der Tabelle unten beschrieben.

Ihre Häufigkeit ist definiert unter Verwendung der folgenden Einteilung:
 Sehr häufig (≥ 1/10)
 Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
 Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
 Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
 Sehr selten (< 1/10.000)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (1,3 %)	Kopfschmerzen	Synkope		
Augenerkrankungen					verschwommenes Sehen, Sehstörung
Herz-erkrankungen		Herzklopfen			
Gefäß-erkrankungen		orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis			Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen			Mund-trockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus, Urticaria	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ejakulationsstörungen, Retrograde Ejakulation, Ausbleiben der Ejakulation			Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

In der Anwendungsbeobachtung wurde in Verbindung mit einer Tamsulosin Therapie über das Auftreten eines sog. „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (enge Pupillen) während Katarakt-Operationen (IFIS) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erfahrungen nach Markteinführung

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Tamsulosin über Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie und Dyspnoe berichtet. Da diese spontanen Berichte von Nebenwirkungen aus der weltweiten Anwendungsbeobachtung stammen, lassen sich die Häufigkeit der Ereignisse und die kausale Rolle von Tamsulosin nicht zuverlässig ermitteln.

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 Tamsulosin kann unter Umständen zu ernstesten hypotensiven Effekten führen. Ernste hypotensive Effekte wurden bei unterschiedlichen Stärken von Überdosierungen beobachtet.

Behandlung

Im Falle eines akuten Blutdruckabfalls nach einer Überdosierung mit Tamsulosin 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, Vasokonstriktiva eingesetzt werden.

Die Nierenfunktion sollte überwacht werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Die Dialyse ist wahrscheinlich ohne Nutzen, da Tamsulosin zu einem sehr hohen

Anteil an Plasmaproteine gebunden ist. Maßnahmen, wie Erbrechen, können die Aufnahme verhindern. Sind größere Mengen geschluckt worden, so kann eine Magenspülung durchgeführt werden sowie Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxans, wie z. B. Natriumsulfat, können gegeben werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten (Mittel, die ausschließlich zur Behandlung von Prostataerkrankungen eingesetzt werden), ATC-Code: G04CA02.

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische α_1 -Adrenorezeptoren, insbesondere an die Subtypen α_{1A} und α_{1D} . Es führt so zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und der Urethra.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate. Es lindert die Obstruktion durch Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und Urethra und lindert so die Entleerungsstörungen.

Es verbessert die Speichersymptome, bei denen Blaseninstabilität eine wichtige Rolle spielt.

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

α_1 -Adrenorezeptor-Antagonisten können durch Senkung des peripheren Widerstandes den Blutdruck verringern. Im Rahmen von Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch relevante 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 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 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 Tamsulosin-Gruppen 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 stets nach dem Frühstück oder der ersten Mahlzeit des Tages eingenommen wird. Tamsulosin zeigt eine lineare Kinetik.

Bei Einnahme einer Einzeldosis von Tamsulosin nach einer Mahlzeit werden Plasmaspitzenpiegel nach ca. sechs Stunden erreicht. Im Steady state, der bis zum 5. Tag nach Beginn der Mehrfachgabe erreicht wird, liegt die C_{max} der Patienten 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 ca. 99 % an Plasmaproteine gebunden, das Verteilungsvolumen ist gering (ca. 0,2 l/kg).

Biotransformation

Tamsulosin weist nur einen geringen First-Pass-Effekt auf und wird langsam metabolisiert. Der größte Tamsulosin-Anteil liegt im Plasma als unveränderter Wirkstoff vor. Die Substanz wird über die Leber metabolisiert. Bei Ratten führt die Gabe von Tamsulosin nur zu einer geringen Induktion von mikrosomalen Leberenzymen. Keiner der Metaboliten ist stärker wirksam als

der Wirkstoff selbst.

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 4.3).

Elimination

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wobei etwa 9% der Dosis in unveränderter Form vorliegen. Nach einer Einzeldosis von Tamsulosin nach einer Mahlzeit und im Steady-State wurden Eliminationshalbwertszeiten von ca. 10 Stunden bzw. 13 Stunden gemessen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zur Einzel- und Mehrfachdosisapplikation wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Außerdem wurde die reproduktive Toxizität bei Ratten, die Kanzerogenität an 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-Adrenorezeptor-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 Mammæ 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 betrachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) (MW: ca. 250000), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat, Talkum.

Kapselhülle: Gelatine, Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Tamsunar® 0,4 mg

APOGEPHA

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminiumblisterpackungen in Faltschachteln mit 20 (N1), 50 (N2) und 100 (N3) Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Tel. 0351 3363-3
Fax 0351 3363-440
info@apogepha.de
www.apogepha.de

8. Zulassungsnummer(n)

63235.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

18.01.2006 / 06.08.2013

10. Stand der Information

Juli 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig