Tamsulosin Actavis retard 0,4 mg-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält als Wirkstoff 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.
Orange-olivgrüne Kapseln (19,3 x 6,4 mm). Die Kapsel enthält weiße bis fast weiße Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dosierung

Bei Nierenfunktionseinschränkungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Pädiatrische Patienten

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Tamsulosin bei Kindern.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tamsulosin bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren wurde nicht belegt. Aktuell verfügbare Daten werden im Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Die übliche Dosis ist eine Kapsel täglich nach dem Frühstück oder nach der ersten Mahlzeit des Tages.
Die Kapsel ist im Ganzen zu schlucken und darf nicht zerkleinert oder gekaut werden, um die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs nicht zu beeinträchtigen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einschließlich arzneimittelbedingtem Angioödem, 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 Alpha$_1$-Adrenozeptorantagonisten kann es in Einzelfällen während der Behandlung mit Tamsulosin zu einem Blutdruckabfall kommen, der selten zu einer Synkope führen kann. Bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindelgefühl, Schwäche) sollte der Patient sich hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind.
Vor Einleitung der Behandlung mit Tamsulosin muss der Patient untersucht werden, um das Vorliegen anderer Erkrankungen, die die gleichen Symptome wie eine benigne Prostatahyperplasie hervorrufen können, auszuschließen. Eine digital-rektale Untersuchung und gegebenenfalls eine Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PsA) sollte vor der Therapie und in regelmäßigen Abständen nach Therapiebeginn durchgeführt werden.
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.
Das „Intraoperative Floppy-Iris-Syndrom“ (IFIS, eine Variante des „Small-Pupil-Syndroms“) wurde während der Durchführung von Katarakt- und Glaukom-Operationen bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder früher mit Tamsulosin behandelt wurden, beobachtet. IFIS kann das Risiko von Augenkomplikationen während und nach der Operation erhöhen.
Vereinzelt wurde es als sinnvoll erachtet, Tamsulosin 1 – 2 Wochen vor einer Katarakt-Operation abzusetzen; der Nutzen einer solchen Therapieunterbrechung ist jedoch bisher nicht belegt. IFIS wurde auch bei Patienten beschrieben, die Tamsulosin bereits längere Zeit vor der Katarakt-Operation abgesetzt hatten.
Die Einleitung einer Tamsulosin-Behandlung bei Patienten, bei denen eine Katarakt- und Glaukom-Operation geplant ist, wird nicht empfohlen.
In den präoperativen Untersuchungen sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte abklären, ob die für die Katarakt- oder Glaukom-Operation vorgesehenen Patienten unter Tamsulosin-Medikation stehen oder diese früher angewendet haben, um sicherzugehen, dass bei Auftreten eines IFIS während der Operation geeignete Maßnahmen ergriffen werden können.
Tamsulosin darf bei phänotypisch „langsamen CYP2D6-Metabolisierern“ nicht in Kombination mit starken Inhibitoren des Isoenzyms CYP3A4 verabreicht werden.
Bei Kombination von Tamsulosin mit starken und mittelstarken Inhibitoren des Isoenzyms CYP3A4 ist

besondere Vorsicht angebracht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden bisher nur mit Erwachsenen durchgeführt.
Es wurden keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosinhydrochlorid und Atenolol, Enalapril oder Theophyllin beschrieben.
Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin führt zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Tamsulosin, während Furosemid zu einem Abfall führt. Da jedoch die Spiegel im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.
Weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin oder Warfarin veränderten in vitro die freie Fraktion von Tamsulosin im menschlichen Plasma. Auch Tamsulosin verändert nicht die freien Fraktionen von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon.
Diclofenac und Warfarin können jedoch die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit starken Inhibitoren des Isoenzyms CYP3A4 kann die Tamsulosinhydrochlorid-Exposition zunehmen. Die gleichzeitige Anwendung mit Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Hemmer) bewirkte eine Steigerung der AUC und Cmax von Tamsulosinhydrochlorid um den Faktor 2,8 bzw. 2,2.
Tamsulosinhydrochlorid darf phänotypisch „langsamen CYP2D6-Metabolisierern“ nicht in Kombination mit starken Inhibitoren des Isoenzyms CYP3A4 verabreicht werden.
Bei Kombination von Tamsulosinhydrochlorid mit starken und mittelstarken Inhibitoren des Isoenzyms CYP3A4 ist besondere Vorsicht angebracht.
Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit Paroxetin, einem starken CYP2D6-Hemmer) bewirkte eine Steigerung der AUC und Cmax von Tamsulosin um den Faktor 1,3 bzw. 1,6; diese Steigerungen werden jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet.
Die gleichzeitige Gabe von anderen α_1-Adrenorezeptor-Antagonisten kann eine Hypotonie auslösen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosin ist für die Behandlung von Frauen nicht indiziert.
In klinischen Studien zur Kurz- und Langzeitanwendung von Tamsulosin wurden Ejakulationsstörungen beschrieben. Ereignisse wie Ejakulationsstörungen, retrograde Ejakulation und fehlende Ejakulation wurden in der Phase nach der Zulassung gemeldet.

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 sollten jedoch wissen, dass Schwindelanfälle auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	***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 verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (1,3%)	Kopfschmerzen	Synkope		
Augenerkrankungen					Verschwommensehen, Sehstörungen
Herzerkrankungen		Palpitationen			
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis			Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen			Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	Ejakulations-störungen, re-trograde Ejaku-lation, fehlende Ekulation			Priapismus	
Allgemeine Er-krankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort		Asthenie			

Nach Markteinführung wurde über das Problem der ungenügend geöffneten Pupille, das sog. „intraoperative Floppy-Iris-Syndrom“ (IFIS), in Verbindung mit einer Tamsulosin-Therapie während Katarakt- und Glaukom-Operationen berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).
Erfahrung nach Markteinführung: Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Tamsulosin Vorhofflimmern, Arrhythmien, Tachykardie und Dyspnoe beobachtet. Da diese Spontanberichte aus den weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung stammen, können keine verlässlichen Angaben über Häufigkeit oder den kausalen Zusammenhang mit Tamsulosin gegeben 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung von Tamsulosin kann zu einer schweren Hypotonie führen. Schwere hypotensive Wirkungen wurden bei verschiedenen Graden einer Überdosierung beobachtet.

Behandlung

Im Falle einer akuten Hypotonie nach einer Überdosierung sollte eine unterstützende Behandlung der kardiovaskulären Funktion erfolgen. Blutdruck und Herzfrequenz können durch Hinlegen des Patienten wieder normalisiert werden. Falls dies nicht ausreicht, können Volumenexpander und gegebenenfalls Vasokonstriktiva eingesetzt werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen sollten zur Anwendung kommen. Eine Dialyse ist wahrscheinlich wenig hilfreich, da Tamsulosin zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden ist.
Um die Resorption zu verhindern, können Maßnahmen ergriffen werden, um Erbrechen herbeizuführen. Sofern größere Mengen geschluckt wurden, kann eine Magenspülung durchgeführt werden sowie Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxans, wie z. B. Natriumsulfat, gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten.
ATC-Code: G04CA02. Dieses Arzneimittel wird ausschließlich für die Behandlung von Prostataerkrankungen eingesetzt.

Wirkungsmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische Alpha $_{1A}$-Adrenozeptoren, vor allem an die Subtypen Alpha $_{1A}$ und Alpha $_{1D.}$ Es führt so zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und der Urethra.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate. Durch Entspannung der glatten Muskulatur von Prostata und Harnröhre wird die Obstruktion gelindert und die Miktionssymptomatik verbessert.
Es verbessert auch die Speichersymptome, bei denen die Blaseninstabilität eine wichtige Rolle spielt.

Diese Verbesserungen der Miktions- und Speichersymptome werden während der Langzeittherapie aufrechterhalten. Die Notwendigkeit für eine operative Behandlung oder Katheterisierung verzögert sich dadurch signifikant.
Alpha$_1$-Adrenozeptorantagonisten können den Blutdruck durch Herabsetzen des peripheren Widerstandes senken. In Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch relevante Blutdrucksenkung beobachtet.

Pädiatrische Patienten

Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie wurde mit Kindern mit neuropathischer Blase durchgeführt. Insgesamt wurden 161 Kinder (im Alter zwischen 2 und 16 Jahren) randomisiert und mit einem der drei Tamsulosin-Dosierungsbereiche (niedrig [0,001 bis 0,002 mg/kg], mittel [0,002 bis 0,004 mg/kg] und hoch [0,004 bis 0,008 mg/kg]) oder mit Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt war die Senkung des Detrusor-Leak-Point-Pressure (DLPP) auf unter 40 cmH_2O bei Patienten in zwei am selben Tag durchgeführten Untersuchungen. Sekundäre Endpunkte waren: gegenwärtige Werte und prozentuale Veränderung des Detrusor-Leak-Point-Pressure gegenüber dem Ausgangswert, Verbesserung bzw. Stabilisierung von Hydronephrose und Hydroureter und Veränderung des Urinvolumens, welches durch Katheterisierung gewonnen wurde, wie auch der im Katheterisierungstagebuch verzeichneten Anzahl der Einnässungen zum Zeitpunkt der Katheterisierung. Weder für den primären noch für einen der drei sekundären Endpunkte wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und den drei Tamsulosin-Dosisgruppen gefunden. Für keinen der Dosierungsbereiche konnte ein Ansprechen beobachtet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tamsulosin wird über den Darm resorbiert und ist fast vollständig biologisch verfügbar. Die Resorption von Tamsulosin wird durch eine unmittelbar zuvor eingenommene Mahlzeit reduziert. Eine gleichmäßige Resorption kann durch die regelmäßige Einnahme von Tamsulosin immer nach der gleichen Mahlzeit erreicht werden. Die Kinetik von Tamsulosin ist linear.
Bei Einmalgabe von Tamsulosin nach einer Mahlzeit werden Spitzenkonzentrationen im Plasma nach etwa 6 Stunden erreicht. Steady State-Konzentrationen liegen bei Mehrfachgabe nach 5 Tagen vor; die C_{max} ist etwa um zwei Drittel höher als nach Gabe einer Einzeldosis. Obwohl diese Beobachtung bei älteren Patienten gemacht wurde, ist ein ähnliches Ergebnis auch bei Jüngeren zu erwarten.
Im Hinblick auf die Plasmaspiegel besteht eine erhebliche Interpatientenvariabilität sowohl nach Einzelgabe als auch nach Mehrfachgabe.

Verteilung

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

Biotransformation

Tamsulosin unterliegt einem geringen First-Pass-Effekt und wird langsam verstoffwechselt. Tamsulosin liegt im Plasma fast vollständig als unveränderter Wirkstoff vor. Es wird in der Leber metabolisiert.
Bei Ratten führte Tamsulosin kaum zur Induktion mikrosomaler Leberenzyme.
Keiner der Metaboliten ist wirksamer als die Muttersubstanz.

Elimination

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden, wobei etwa 9% der Dosis als unveränderter Wirkstoff vorliegt.
Nach einer Einzelgabe von Tamsulosin zusammen mit einer Mahlzeit und im Steady-State wurden Eliminationshalbwertszeiten von 10 bzw. 13 Stunden gemessen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien nach Einmalgabe und Mehrfachgabe wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Zusätzlich wurden die Reproduktionstoxizität bei Ratten, die Kanzerogenität bei Mäusen und Ratten und die Genotoxizität in vivo und in vitro untersucht.
Das allgemeine Toxizitätsprofil, wie man es nach hohen Dosen von Tamsulosin beobachtet, stimmt mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen von Alpha$_1$-Adrenozeptorantagonisten überein.
Unter sehr hohen Dosen wurden bei Hunden Veränderungen im EKG beobachtet. Diese Veränderungen werden jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet. Tamsulosin zeigte keine relevanten genotoxischen Eigenschaften.
Eine erhöhte Inzidenz an proliferativen Veränderungen der Brustdrüsen von weiblichen Ratten und Mäusen wurde berichtet. Diese Veränderungen, die wahrscheinlich auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen sind und nur nach Gabe hoher Dosen auftraten, wurden als klinisch unbedeutend eingestuft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Methylacrylsäure-Ethylacrylat-copolymer-(1:1)-Dispersion 30
Polysorbat 80
Natriumdodecylsulfat
Triethylcitrat
Talkum
Kapselhülle
Gelatine
Indigotin (E132)
Titandioxid (E171)
Gelbes Eisenoxid (E172)
Rotes Eisenoxid (E172)
Schwarzes Eisenoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Blisterpackungen: In der Originalverpackung aufbewahren.
Behältnis: Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Die PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons und HDPE-Behältnisse mit kindergesicherten Verschlüssen aus PP enthalten 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
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer
1–26404

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
28. April 2006 / 23. März 2010

10. Stand der Information
März 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.