

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Tamsulosin-Uropharm® 0,4 mg** Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung  
 Eine Kapsel täglich.

#### *Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen*

Bei Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe 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*

Es gibt keine relevante Anwendung von Tamsulosin-Uropharm® 0,4 mg Hartkapseln bei Kindern und Jugendlichen.

#### 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 arzneimittelinduziertes 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  $\alpha_1$ -Adrenozeptor Antagonisten kann es unter der Behandlung mit Tamsulosin in einzelnen Fällen 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 Katarakt-Operationen 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.

### 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* verändern weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadi-

non, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin und Warfarin die freie Fraktion von Tamsulosin im menschlichen Plasma. Auch Tamsulosin verändert nicht den freien Anteil 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 dennoch die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosinhydrochlorid mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann zur erhöhten Tamsulosinhydrochlorid-Exposition führen. Die gleichzeitige Gabe mit 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 mangelhaftem 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 Gabe 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

Nicht zutreffend, da Tamsulosin-Uropharm® 0,4 mg Hartkapseln nur für männliche Patienten bestimmt ist.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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 beschrieben.

Ihre Häufigkeit ist definiert unter Verwendung der folgenden Einteilung:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )  
 Häufig ( $\geq 1/100$  bis < 1/100)  
 Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis < 1/100)  
 Selten ( $\geq 1/10.000$  bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe untenstehende Tabelle.

In der Anwendungsbeobachtung wurde in Verbindung mit einer Tamsulosin-Therapie wurde 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, Arrhythmien, 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es sind keinerlei Fälle einer akuten Überdosierung berichtet worden. Dennoch ist es theoretisch möglich, dass es nach einer Überdosierung zum akuten Blutdruckabfall kommen kann. In einem solchen Fall 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.

Sind größere Mengen geschluckt worden, so 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:

Urologika, alpha-Adrenozeptor-Antagonisten (Mittel die ausschließlich zur Behandlung von Prostataerkrankungen eingesetzt werden).

ATC-Code: G04CA02.

#### Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren, insbesondere 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. 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.

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

$\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten können durch Senkung des peripheren Widerstands den Blutdruck verringern. Im Rahmen von Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch relevante Blutdrucksenkung 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 Plasmaspitzenspiegel nach ca. sechs Stunden erreicht. Im Steady-State, der bis Tag 5 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 es wird langsam metabolisiert. 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. 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 Tamsulosin nach einer Mahlzeit und

Systemorganklasse	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (1,3 %)	Kopfschmerzen	Synkope	
Augenerkrankungen				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom
Gefäßerkrankungen		orthostatische Hypotonie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ejakulationsstörungen			Priapismus

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 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-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 betrachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph. Eur.) (MW: ca. 250.000), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat, Talkum. Kapselhülle: Gelatine, Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172).

Druckfarbe: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol (Ph. Eur.).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 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 N 1, 50 N 2 und 100 N 3 Hartkapseln.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Uropharm AG  
 Erfurtstr. 64  
 53125 Bonn  
 Tel.: 0228/9180009  
 Fax: 0228/9180010

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

63236.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 23. Januar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
 05. August 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt