

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsu-astellas 0,4 mg Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Orange/olivegrün, Aufdruck 0,4 und 701

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen

Eine Hartkapsel täglich nach dem Frühstück oder der ersten Mahlzeit.

Die Hartkapsel muss als Ganzes unzerkleinert und unzerkaut geschluckt werden, um die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes nicht zu beeinträchtigen.

Keine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen notwendig.

Keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz notwendig (siehe auch 4.3 Gegenanzeigen).

#### Kinder und Jugendliche

Tamsu-astellas 0,4 mg Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung 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.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Tamsulosinhydrochlorid einschließlich medikamentenbedingtem Angioödem oder gegenüber einem der sonstigen Bestandteile.

Anamnestic bekannte orthostatische Hypotonie.

Schwere Leberinsuffizienz.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Alpha-1-Rezeptorenblockern kann es in einzelnen Fällen unter der Behandlung mit Tamsu-astellas 0,4 mg Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung 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 Tamsu-astellas 0,4 mg Hartkapsel mit veränderter

Wirkstofffreisetzung 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, 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.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosinhydrochlorid 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, Tamsulosinhydrochlorid 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 Tamsulosinhydrochlorid eine längere Zeit vor der Operation abgesetzt hatten.

Eine Tamsulosinhydrochlorid 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 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 Tamsulosinhydrochlorid und Atenolol, Enalapril oder Theophyllin beschrieben.

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin führt zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Tamsulosin, wohingegen Furosemid zu einem Abfall dieser Spiegel führt. Da aber die Spiegel im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

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.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer erhöhten Exposition mit Tamsulosinhydrochlorid führen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketokonazol (einem bekannten starken CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der AUC und C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 Alpha-1-Rezeptorenblockern könnte zu blutdrucksenkenden Wirkungen führen.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsu-astellas 0,4 mg Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung 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 auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten müssen jedoch beachten, dass es zu Schwindel kommen kann.

### 4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 2

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.). Erfahrungen nach Markteinführung: Zusätzlich zu den oben aufgeführten unerwünschten Ereignissen wurden Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie und Dyspnoe in Verbindung mit der Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid berichtet. Da diese spontan berichteten Ereignisse weltweite Erfahrungen nach Markteinführung widerspiegeln, können die Häufigkeiten und der kausale

Organklasse nach dem MedDRA-System	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)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel (1,3 %)	Kopfschmerzen	Synkope		
<b>Augenerkrankungen</b>					Sehstörungen* Verschwommenes Sehen*
<b>Herz-Kreislauferkrankungen</b>		Palpitationen			
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Orthostatische Hypotonie			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Rhinitis			Nasenbluten*
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>		Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen			Mundtrockenheit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom	Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis*
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Ejakulationsstörungen einschließlich retrograder Ejakulation und Ejakulationsversagen			Priapismus	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Asthenie			

\*beobachtet nach Markteinführung

Zusammenhang mit Tamsulosinhydrochlorid 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 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

##### Symptome

Bei Überdosierung mit Tamsulosinhydrochlorid besteht die Möglichkeit schwerwiegender blutdrucksenkender Wirkungen. Schwerwiegende blutdrucksenkende Wirkungen wurden bei verschiedenen Überdosierungsmengen beobachtet.

##### Behandlung

Im Falle einer akuten Hypotonie nach einer Überdosierung ist eine kardiiovaskuläre Unterstützung angezeigt. Der Blutdruck und die Herzfrequenz können durch Hinlegen des Patienten wieder normalisiert werden. Falls dies nicht ausreicht, können Volumexpander 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, 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  
Alpha-1-Rezeptorenblocker.

ATC-Code: G04C A02. Arzneimittel für die ausschließliche Behandlung von Prostataerkrankungen.

##### Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische  $\alpha_1$ -Rezeptoren, insbesondere an die Subtypen  $\alpha_{1A}$  und  $\alpha_{1D}$ . Dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und der Urethra.

##### Pharmakodynamik

Tamsu-astellas 0,4 mg Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung 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.

Außerdem lindert Tamsulosin die irritativen Symptome, die bei einer Blaseninstabilität von großer Bedeutung sind.

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-Rezeptorenblocker können den Blutdruck senken, indem sie den peripheren Gefäßwiderstand reduzieren. Im Rahmen von Studien mit Tamsu-astellas 0,4 mg Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurde keine klinisch relevante Blutdrucksenkung beschrieben.

##### 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 H<sub>2</sub>O 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 zwi-

schen Placebo und einer der drei Tamsulosin-Gruppen festgestellt. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde bei keiner der drei Dosierungen beobachtet.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Tamsulosinhydrochlorid wird aus dem Intestinum resorbiert und ist fast vollständig bioverfügbar.

Die Resorption wird durch eine unmittelbar zuvor eingenommene Mahlzeit vermindert. Die gleichmäßige Resorption kann gefördert werden, indem der Patient Tamsu-astellas 0,4 mg Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung stets zur gleichen Zeit nach dem gewohnten Frühstück einnimmt. Tamsulosin zeigt eine lineare Kinetik.

Bei Gabe einer Einzeldosis Tamsu-astellas 0,4 mg Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung nach der Mahlzeit werden Plasmaspiegelspitzenwerte von Tamsulosin nach ca. 6 Stunden gemessen. Im Steady state, das am 5. Tag nach mehrfacher Gabe erreicht wird, liegt die  $C_{\max}$  der Patienten etwa 2/3 höher als nach einer Einzelgabe.

Obwohl dies bei älteren Patienten festgestellt wurde, sind diese Ergebnisse auch bei jungen Patienten zu erwarten. Es treten beträchtliche interindividuelle Unterschiede zwischen den Patienten im 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 Teil liegt im Plasma in Form des unveränderten Wirkstoffs vor. Tamsulosin wird über die Leber metabolisiert.

Bei Ratten wurde keine nennenswerte Induktion von mikrosomalen Leberenzymen durch Tamsulosin verursacht.

*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 Abschnitte 4.4 und 4.5).

Keiner der Metaboliten ist aktiver als der Ausgangswirkstoff.

### Eliminierung

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wobei ca. 9 % der Dosis unverändert ausgeschieden wird.

Nach einer einzelnen Gabe von Tamsu-astellas 0,4 mg Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurden bei Patienten Eliminationshalbwertszeiten von ca. 10 Stunden nach dem Essen und von ca. 13 Stunden im Steady state gemessen.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zur 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 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 Mammas 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

Kapsel:  
Mikrokristalline Cellulose E460,  
Methacrylsäure-ethylacrylat-Copolymer (1:1),  
Polysorbat 80 E433,  
Natriumdodecylsulfat,  
Triacetin E1518,  
Calciumstearat (Ph. Eur.) E470a,  
Talkum E553b,

Kapselhülle:  
Gelatine,  
Indigocarmin E132,  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O E172,  
Eisen(III)-oxid E172,  
Titandioxid E171,

Druckfarbe:  
Schellack E904,  
Eisen(III)-oxid E172,  
Propylglykol,

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In Originalpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylen-Aluminium-Blister mit 20, 50, 90 und 100 Hartkapseln.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

Astellas Pharma GmbH  
Postfach 500166  
80971 München

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

61424.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/Verlängerung der Zulassung

30.05.2005/12.07.2006

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt