

Anlage 4

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 7004047.00.00

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsulosin Ascend 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Weiß bis gebrochen weiß Pellets, abgefüllt in Hartgelatine kapseln der Größe „1“. Olivgrüne, undurchsichtige Kappe und orangefarbener, undurchsichtiger Körper, bedruckt mit „TAM“ auf der Kappe und „0,4 mg“ auf dem Körper in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art 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 Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Kinder und Jugendliche

Tamsulosin Ascend 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.

Anamnestisch bekannte orthostatische Hypotonie.

Schwere Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Alpha-1-Rezeptorenblockern kann es in einzelnen Fällen unter der Behandlung mit Tamsulosin Ascend 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 Ascend 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 Syndrom“ (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).

Tamsulosin Ascend enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

Diclofenac und Warfarin können die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer erhöhten Exposition mit Tamsulosinhydrochlorid führen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (einem bekannten starken CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der AUC und C_{\max} 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_{\max} 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

Tamsulosin Ascend ist nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert.

Ejakulationsstörungen wurden in klinischen Kurz- und Langzeitstudien mit Tamsulosin beobachtet. Fälle von Ejakulationsstörungen, retrograder Ejakulation und Ejakulationsversagen wurden nach Markteinführung 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten müssen jedoch beachten, dass es zu Schwindel kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorgan klassen	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		
Augen-erkrankungen					Sehstörungen* Verschwommenes Sehen*
Herzerkrankungen		Palpitationen			
Gefäß-erkrankungen		Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis			Nasenbluten*
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen			Mund- trockenheit*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria	Angioödem	Stevens- Johnson- Syndrom	Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ejakulations- störungen einschließlich retrograder Ejakulation und Ejakulations- versagen			Priapismus	

Systemorgan klassen	Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

*beobachtet nach Markteinführung

In Verbindung mit einer Tamsulosin Therapie wurde über das Auftreten eines sog. „intra-operativen Floppy Iris Syndroms“ 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 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 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

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 kardiovaskuläre Unterstützung angezeigt. Der Blutdruck und die Herzfrequenz können durch Hinlegen des Patienten wieder normalisiert werden. Falls dies nicht ausreicht, können Volumenexpander 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-Adrenozeptorantagonisten, ATC-Code: G04CA02.
Arzneimittel für die ausschließliche Behandlung von Prostataerkrankungen.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Tamsulosin Ascend 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 Tamsulosin 0,4 mg Hartkapseln 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 und 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 eines 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

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 Tamsulosin Ascend stets zur gleichen Zeit nach dem gewohnten Frühstück einnimmt. Tamsulosin zeigt eine lineare Kinetik.

Bei Gabe einer Einzeldosis Tamsulosin Ascend 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.

Elimination

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

Nach einer einzelnen Gabe von Tamsulosin 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurden bei Patienten Eliminationshalbwertszeiten von ca. 10 Stunden nach dem Frühstück 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 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-1-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 erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Talkum

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.) (bestehend aus Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80)

Triacetin

Hypromellose

Calciumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

Gelatine

Indigocarmin (E132)

Eisen(III)-oxid (E172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Titandioxid (E171)

Drucktine

gebleichter, wachsfreier Schellack (E904)

Kaliumhydroxid (E525)

Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tamsulosin 0,4 mg Kapseln sind in OPA/ALU/PVC-Aluminium-Blisterpackungen erhältlich, die 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 und 200 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ascend GmbH
Pollux Business Center GmbH
Sebastian-Kneipp-Straße 41
60439 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7004047.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27 Februar 2024

10. STAND DER INFORMATION

02/ 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig