

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsulosin Sandoz retard 0,4 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 0,4 mg Tamsulosin Hydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Orange/olivgrüne Kapsel gefüllt mit weißen bis gebrochen weißen Pellets.

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

1 Kapsel täglich nach dem Frühstück oder der ersten Mahlzeit des Tages. Die Kapsel wird unzerkaut mit einem Glas Wasser im Stehen oder Sitzen (nicht im Liegen) eingenommen. Die Kapsel darf nicht geteilt oder auseinandergezogen werden, da dies die Freisetzung des Wirkstoffs beeinträchtigen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tamsulosin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht belegt. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tamsulosin, einschließlich arzneimittelinduziertes Angioödem, oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- orthostatische Hypotonie in der Anamnese
- schwere Leberinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei anderen Alpha₁-Adrenorezeptor-Antagonisten auch, kann die Anwendung von Tamsulosin in Einzelfällen zu einer Blutdrucksenkung führen, was in seltenen Fällen eine Synkope verursachen kann. Bei ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Benommenheit, Schwäche) sollte sich der Patient daher setzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und Tamsulosin kann bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie

führen. Um das Risiko einer posturalen Hypotonie zu vermindern, sollten Patienten stabil auf den Alpha-Blocker eingestellt sein, bevor die Behandlung mit einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor begonnen wird.

Bevor die Therapie mit Tamsulosin begonnen wird, sollte der Patient auf Prostatakarzinom oder weitere Erkrankungen untersucht werden, die dieselben Symptome hervorrufen können wie die benigne Prostatahyperplasie. Eine rektale Untersuchung der Prostata und – wenn erforderlich – eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Therapie durchgeführt werden.

Die Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) sollte mit Vorsicht durchgeführt werden, da für diese Patientengruppe keine Erfahrungen vorliegen.

Nach der Anwendung von Tamsulosin wurde selten über das Auftreten von Angioödemem berichtet. Die Behandlung muss unverzüglich unterbrochen werden, der Patient muss überwacht werden bis sich das Ödem zurückgebildet hat und Tamsulosin darf nicht wieder verabreicht werden.

Bei der Durchführung von Katarakt- und Glaukom-Operationen wurde bei einigen Patienten, die eine Therapie mit Tamsulosin erhielten, das Auftreten eines "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS, eine Variante des "Small Pupil Syndrome") beobachtet. IFIS kann das Risiko für das Auftreten von Augen-Komplikationen während und nach der Operation erhöhen. Die Einleitung einer Tamsulosin-Therapie wird bei Patienten, für die eine Katarakt- oder Glaukom-Operation geplant ist, nicht empfohlen.

In einzelnen Berichten wurde das Absetzen der Tamsulosin-Therapie 1-2 Wochen vor der Katarakt- oder Glaukom-Operation als hilfreich erachtet, jedoch liegen zum Nutzen einer Therapieunterbrechung vor Katarakt-Operationen keine Untersuchungen vor. IFIS wurde auch bei Patienten berichtet, bei denen die Tamsulosin-Behandlung längere Zeit vor einer Katarakt- oder Glaukom-Operation abgesetzt wurde.

Im Zuge der Operationsvorbereitung müssen der Chirurg und das ophthalmologische Operationsteam überprüfen, ob Patienten, die für eine Katarakt- oder Glaukom-Operation vorgesehen sind, mit Tamsulosin behandelt werden oder wurden, um sicherzustellen, dass die notwendigen Vorbereitungen getroffen werden, um ein IFIS während der Operation beherrschen zu können.

Tamsulosin sollte bei Patienten mit Phänotyp des langsamen CYP2D6 Metabolismus nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Tamsulosin sollte mit Vorsicht in Kombination mit starken und mäßigen CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Tamsulosin Sandoz enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosin mit Atenolol, Enalapril oder Theophyllin wurden keine Wechselwirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Einnahme von Cimetidin führte zu einem Anstieg, die Einnahme von Furosemid zu einem Abfall der Tamsulosin-Plasmaspiegel. Da diese Veränderungen der Tamsulosin-Spiegel im Normbereich blieben, ist keine Änderung der Dosierung erforderlich.

Der frei verfügbare Anteil von Tamsulosin im humanen Plasma wird *in vitro* weder durch Diazepam noch durch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin und Warfarin verändert. Tamsulosin verändert den frei verfügbaren Anteil von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon nicht.

In-vitro-Studien mit Mikrosomalfraktionen aus Leberzellen (Modell für das Cytochrom-P450-gekoppelte metabolisierende Enzymsystem) ergaben keine Wechselwirkungen zwischen Tamsulosin und Amitriptylin, Salbutamol, Glibenclamid oder Finasterid.

Diclofenac und Warfarin können jedoch die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosin mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer gesteigerten Freisetzung von Tamsulosin führen. Die gleichzeitige Anwendung mit Ketoconazol (einem bekannt starken CYP3A4-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der AUC und C_{max} von Tamsulosin um den Faktor 2,8 bzw. 2,2.

Tamsulosin sollte bei Patienten mit Phänotyp des langsamen CYP2D6 Metabolismus nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketokonazol) gegeben werden.

Tamsulosin sollte mit Vorsicht in Kombination mit starken (z. B. Ketokonazol) und mäßigen (z. B. Erythromycin) CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosin mit Paroxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, führte zu einer um den Faktor 1,3 bzw. 1,6 erhöhten C_{max} und AUC von Tamsulosin, diese Erhöhungen werden jedoch als nicht klinisch relevant erachtet.

Die gleichzeitige Anwendung anderer α_1 -Adrenorezeptor-Antagonisten kann unter Umständen eine Blutdrucksenkung bewirken.

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und Tamsulosin kann bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosin ist nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert.

In Kurz- und Langzeitstudien mit Tamsulosin wurden Ejakulationsstörungen beobachtet. Nach der Zulassung wurden Fälle von Ejakulationsstörungen, retrograder Ejakulation und Anejakulation 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. Jedoch sollten die Patienten informiert sein, dass während der Therapie Benommenheit auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

	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)
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit (1,3%)	Kopfschmerzen	Synkope		

Augenerkrankungen					verschwommenes Sehen*, beeinträchtigt s Sehen*
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 Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria	Angioödem	Stevens- Johnson- Syndrom	Erythema multiforme*, Dermatitis exfoliativa*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ejakulations- störungen einschließlich retrograder Ejakulation, Anejakulation			Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

* Nach Markteinführung beobachtet

Nach Markteinführung wurde ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Tamsulosin und einer Pupillenkonstriktion während Katarakt- und Glaukom-Operationen, dem "Intraoperative Floopy Iris Syndrome" (IFIS), hergestellt (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erfahrung nach der Markteinführung

Zusätzlich zu den vorstehend aufgeführten Nebenwirkungen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Tamsulosin über Vorhofflimmern, Arrhythmien, Tachykardie und Dyspnoe berichtet. Da es sich um spontan berichtete Ereignisse nach der weltweiten Markteinführung handelt, können die Häufigkeit dieser Ereignisse und der Anteil von Tamsulosin an ihrer Entstehung nicht zuverlässig beurteilt 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 mit Tamsulosin kann möglicherweise schwere, hypotensive Auswirkungen haben, die bei verschiedengradigen Überdosierungen beobachtet wurden.

Behandlung

Bei Auftreten einer akuten Hypotonie infolge einer Überdosierung sollten Maßnahmen zur Herz-Kreislauf-Unterstützung ergriffen werden. Blutdruck und Herzfrequenz können durch flache Lagerung des Patienten normalisiert werden. Falls diese Maßnahme nicht ausreicht, können Plasmaexpander und nötigenfalls Vasopressoren angewendet werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und allgemein unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Eine Dialyse ist nicht zielführend, da Tamsulosin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist.

Maßnahmen zur Vermeidung der Resorption, wie induziertes Erbrechen, können ergriffen werden. Bei größeren Mengen können Magenspülungen sowie die Gabe von Aktivkohle und osmotischen Laxanzien wie z.B. Natriumsulfat zur Anwendung kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Tamsulosin ist ein α_{1A} -Adrenorezeptorantagonist und wird nur zur Behandlung von Prostatabeschwerden verwendet.

ATC-Code: G04CA02

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische α_{1A} -Adrenorezeptoren, die die Kontraktion der glatten Muskulatur vermitteln. Dadurch wird die glatte Muskulatur der Prostata und der Harnröhre entspannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tamsulosin steigert über die Entspannung der glatten Muskulatur der Prostata und der Harnröhre die maximale Harnflussrate und lindert so die Symptome einer Obstruktion.

Das Arzneimittel verbessert auch die Symptome der Irritation und Obstruktion, bei denen die Kontraktion der glatten Muskulatur im unteren Harntrakt eine wichtige Rolle spielt.

Alpha-Blocker können den Blutdruck durch Herabsetzen des peripheren Widerstandes senken. Bei Patienten mit normalem Blutdruck wurde in Studien mit Tamsulosin keine klinisch relevante Blutdrucksenkung beobachtet.

Die Wirkungen des Arzneimittels auf die Füllungs- und Entleerungssymptome bleiben auch bei der Langzeitanwendung erhalten, dadurch wird die Notwendigkeit für eine operative Behandlung signifikant verzögert.

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 $<40\text{cm H}_2\text{O}$ 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 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 rasch im Darm resorbiert und ist fast vollständig bioverfügbar. Die Einnahme von Tamsulosin nach einer Mahlzeit verzögert die Resorption. Eine gleichmäßige Resorption lässt sich erzielen, wenn Tamsulosin stets nach dem Frühstück eingenommen wird. Die Kinetik von Tamsulosin ist linear.

Bei Einmalgabe von Tamsulosin nach einer Hauptmahlzeit werden Spitzenkonzentrationen im Plasma nach etwa 6 Stunden erreicht. Steady state-Konzentrationen liegen bei Mehrfachgabe nach 5 Tagen vor, bei den Patienten ist die $C_{\max}$ dann um etwa zwei Drittel höher als nach Einmalgabe. Obwohl dies nur bei älteren Patienten festgestellt wurde, ist dieses Ergebnis auch bei jüngeren Patienten zu erwarten.

Die Plasmaspiegel von Tamsulosin sind sowohl nach Einmalgabe als auch nach Mehrfachgabe individuell sehr unterschiedlich.

Verteilung

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

Biotransformation

Tamsulosin hat einen geringen First-pass-Effekt und liegt im Plasma fast vollständig unverändert vor. Tamsulosin wird in der Leber verstoffwechselt.

In Studien an Ratten führte Tamsulosin nur zu einer geringen Induktion mikrosomaler Leberenzyme.

Die Metaboliten sind nicht so wirksam bzw. toxisch wie die Muttersubstanz.

Ausscheidung und Elimination

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Etwa 9% der Dosis liegen unverändert im Urin vor.

Die Eliminationshalbwertszeit von Tamsulosin beim Menschen beträgt etwa 10 Stunden (bei Einnahme nach einer Mahlzeit) und 13 Stunden unter Steady-state Bedingungen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien nach Einmalgabe und Mehrfachgabe wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Die Reproduktionstoxizität wurde an Ratten, die Karzinogenität an 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-adrenergen Antagonisten überein.

EKG-Veränderungen wurden unter sehr hohen Dosen bei Hunden beobachtet. Diese Veränderungen sind jedoch klinisch nicht relevant. Tamsulosin hat keine relevanten genotoxischen Eigenschaften.

Nach Exposition mit Tamsulosin kam es zu proliferativen Veränderungen an den Brustdrüsen weiblicher Ratten und Mäuse. Diese Veränderungen, die wahrscheinlich indirekt auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen sind und nur nach Gabe großen Dosen auftraten, wurden als klinisch unbedeutend eingestuft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer
Polysorbat 80
Natriumdodecylsulfat
Triethylcitrat
Talk

Kapselhülle

Gelatine
Indigocarmin (E 132)
Titandioxid (E 171)
Gelbes Eisenoxid (E 172)
Rotes Eisenoxid (E 172)
Schwarzes Eisenoxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister: In der Originalverpackung aufbewahren.
Flasche: Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Hartkapseln sind verpackt in PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen oder in einer HDPE Flasche mit einem kindersicheren PP-Verschluss in einem Umkarton oder in einer HDPE-Flasche mit einem kindersicheren PP-Verschluss.

Packungsgrößen:

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 oder 200 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Flasche: 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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26280

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.03.2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.03.2010

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2019

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig