

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsulosin Genericon 0,4 mg Retardtabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid entsprechend 0,367 mg Tamsulosin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

Weißer, runde Tabletten ohne Bruchkerbe mit einem Durchmesser von 9 mm mit Prägung „T9SL“ auf einer und „0.4“ auf der anderen Seite.

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

Dosierung

Eine Tablette täglich.

Tamsulosin kann unabhängig von Nahrungsmitteln eingenommen werden.

Niereninsuffizienz

Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.3, Gegenanzeigen).

Kinder und Jugendliche

Für Tamsulosin gibt es keine relevante Indikation für die Anwendung bei Kindern. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tamsulosin wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen. Momentan verfügbare Daten werden unter Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette muss als Ganzes unzerkleinert und unzerkaut geschluckt werden, da ansonsten die Retardwirkung des Wirkstoffs beeinträchtigt wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einschließlich arzneimittelinduziertes 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 α_1 -Adrenorezeptorantagonist, kann die Anwendung von Tamsulosin zu einem Blutdruckabfall und in der Folge in seltenen Fällen zu Ohnmacht führen. Bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwäche) muss sich der Patient hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome verschwunden sind.

Vor Beginn der Behandlung mit Tamsulosin soll der Patient untersucht werden, um andere Beschwerden, die Symptome ähnlich denen der benignen Prostatahyperplasie (BPH) verursachen, auszuschließen. Vor Behandlungsbeginn und anschließend in regelmäßigen Abständen soll eine digitale rektale Untersuchung der Prostata und, falls notwendig, eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) vorgenommen werden.

Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) sind mit besonderer Vorsicht zu behandeln, da bisher keine Erfahrungen an solchen Patienten vorliegen.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat das sogenannte „intra-operative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) während Katarakt-Operationen auf. IFIS kann zu erhöhten Komplikationsraten während und nach der Operation führen.

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 sind aber noch nicht geklärt. IFIS wurde auch bei Patienten beobachtet, die die Tamsulosineinnahme über einen längeren Zeitraum vor der Operation abgebrochen haben.

Der Beginn einer Behandlung mit Tamsulosin wird bei Patienten, bei denen eine Katarakt-Operation geplant ist, nicht empfohlen.

Bei den Untersuchungen vor der Operation sollen der operierende Facharzt für Augenheilkunde und sein Team 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 IFIS während der Operation behandeln zu können.

Bei Patienten vom CYP2D6 Poor-Metabolizer-Phänotyp soll Tamsulosinhydrochlorid nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Tamsulosin ist mit Vorsicht in Kombination mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.5).

Es ist möglich, dass ein Teil der Tablette im Stuhl beobachtet wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur mit 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 Tamsulosinspiegel 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 oder Warfarin verändert. Auch Tamsulosin verändert den frei verfügbaren Anteil von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon nicht.

Diclofenac und Warfarin können jedoch 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. Patienten vom CYP2D6 Poor-Metabolizer-Phänotyp soll Tamsulosinhydrochlorid nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Tamsulosinhydrochlorid ist mit Vorsicht in Kombination mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren zu verabreichen.

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 Anwendung anderer α_1 -Adrenozeptorantagonisten kann unter Umständen eine Blutdrucksenkung bewirken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosin ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.

In klinischen Kurz- und Langzeitstudien mit Tamsulosin wurden Ejakulationsstörungen beobachtet. Nach der Zulassung wurde über Fälle von Ejakulationsstörung, retrograder Ejakulation und Ejakulationsverlust berichtet.

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings müssen sich Patienten bewusst sein, dass Schwindel auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklassen nach MedDRA	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	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)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (1,3%)	Kopfschmerzen	Synkope		
Augen-erkrankungen					Ver- schwommenes Sehen, Beein- trächtigung des Sehens
Herzerkrankungen		Palpitationen			
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis			Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts		Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen			Trockener Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Hautausschlag, Juckreiz, Urticaria	Angioödem	Stevens- Johnson Syndrom	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	abnorme Ejakulation, Retrograde Ejakulation, Ejakulations- verlust			Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

Nach der Markteinführung wurde im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Tamsulosin über das Auftreten eines Small-Pupil-Syndroms während Katarakt-Operationen berichtet, das auch als "Intraoperative Floppy Iris Syndrom" (IFIS) bezeichnet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Erfahrungen 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 Häufigkeiten 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

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

Behandlung

Bei Auftreten einer akuten Hypotonie infolge einer Überdosierung sind Maßnahmen zur Herz-Kreislauf-Unterstützung zu ergreifen. Blutdruck und Herzfrequenz können durch flache Lagerung des Patienten wieder hergestellt und normalisiert werden. Falls diese Maßnahme nicht ausreicht, können Plasmaexpander und nötigenfalls Vasopressoren angewendet werden. Die Nierenfunktion soll 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 oder osmotischen Laxanzien wie z. B. Natriumsulfat zur Anwendung kommen.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei benigner Prostatahyperplasie, Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten; ATC-Code: G04C A02

Wirkungsweise

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an die postsynaptischen α 1-Rezeptoren, insbesondere jene vom Subtyp α_{1A} und α_{1D} . Dadurch wird die glatte Muskulatur von Prostata und Urethra entspannt.

Pharmakodynamische Effekte

Tamsulosin steigert die maximale Harnflussrate. Es beeinflusst die mit einer Obstruktion einhergehenden Symptome, indem es den Tonus der glatten Muskulatur von Prostata und Urethra reduziert und damit zu einem verbesserten Harnfluss führt.

Ebenso verbessert es Füllungssymptome, bei denen Blaseninstabilität eine wichtige Rolle spielt.

Diese Wirkungen auf Füllungs- und Entleerungssymptome bleiben auch bei der Langzeitbehandlung erhalten. Empirische Daten zeigen, dass die Anwendung von Tamsulosin die Notwendigkeit einer Operation oder Katheterisierung hinauszögern kann.

α_1 -Adrenozeptorantagonisten können den Blutdruck durch Herabsetzen des peripheren Widerstandes senken. Während der Studien mit Tamsulosin wurden keine klinisch signifikanten Blutdrucksenkungen beobachtet.

Pädiatrische Population

Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie wurde bei Kindern mit neuropathischer Blase durchgeführt. Eine Gesamtzahl von 161 Kindern wurde randomisiert und mit Tamsulosin in einer von 3 Dosierungsstufen (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 Placebo behandelt. Primärer Endpunkt war das Ansprechen der Patienten, deren Detrusor Leak Point Pressure (LPP) bis < 40 cm H₂O abfällt, basierend auf 2 Messungen am selben Tag. Sekundärer Endpunkt war: Tatsächliche und prozentuelle Änderung des Ausgangswerts des Detrusor Leak Point Druckes, Verbesserung und Stabilisierung der Hydronephrose und Hydroureter sowie Veränderungen im Harnvolumen entnommen durch Katheterisierung; das Auftreten von Inkontinenz wurde entsprechend der Patientenakte dokumentiert. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und einer der 3 Tamsulosin Dosis-Gruppen gefunden, weder für den primären noch für den sekundären Endpunkt. Zusätzliche Analysen von Untergruppen (z.B. Alter, Anticholinergika Anwendung, Gewicht, geographische Regionen) der Untersuchungen bestätigten diese Ergebnisse. Auf keine der getesteten Dosierungen wurde ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Tamsulosin Retard-Formulierung unterstützt eine konsistente langsame Freigabe von Tamsulosin, führt zu einer adäquaten Exposition über 24 Stunden mit geringen Schwankungen.

Tamsulosin als Retardtabletten verabreicht, wird aus dem Darmtrakt resorbiert. Etwa 57% der verabreichten Dosis wird schätzungsweise resorbiert.

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Tamsulosin verabreicht als Retardtabletten werden durch Nahrung nicht beeinflusst.

Die Kinetik von Tamsulosin verhält sich linear zur Dosis.

Bei einmaliger Gabe von Tamsulosin vor einer Mahlzeit wird die höchste Plasmakonzentration nach ca. 6 Stunden erreicht. Im Steadystate, der bei regelmäßiger Gabe nach 4 Tagen erreicht wird, ist die höchste Plasmakonzentration nach 4 bis 6 Stunden, vor und nach einer Mahlzeit erreicht. Die maximale Plasmakonzentration steigt von etwa 6 ng/ml nach der ersten Dosis bis 11 ng/ml in Steady-state an.

In Folge der verzögerten Freisetzung von Tamsulosin Retardtabletten beträgt der Plasmaspiegel von Tamsulosin im nüchternen und im postprandialen Zustand 40 % der Plasmaspitzenkonzentration.

Die Plasmaspiegel zeigen sowohl nach einmaliger als auch nach mehrmaliger Gabe bedeutende interindividuelle Schwankungen.

Verteilung

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

Biotransformation

Tamsulosin besitzt einen geringen First-Pass-Effekt und wird nur langsam metabolisiert. Tamsulosin liegt im Plasma überwiegend in seiner unveränderten aktiven Form vor. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber.

An Ratten wurde dabei kaum eine durch Tamsulosin ausgelöste Induktion mikrosomaler Leberenzyme beobachtet.

Keiner der Metaboliten besitzt eine höhere Aktivität als die Muttersubstanz.

Elimination

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Der Anteil des Wirkstoffs, bei Verabreichung als Retardtabletten, der unverändert im Urin vorliegt wird auf 4-6 % geschätzt.

Die Eliminationshalbwertszeit von Tamsulosin beim Menschen beträgt etwa 19 Stunden nach Einmalgabe beziehungsweise 15 Stunden unter Steady-state Bedingungen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Tamsulosin wurde nach einmaliger und wiederholter Gabe an Mäusen, Ratten und Hunden getestet. Zusätzlich wurde die Reproduktionstoxizität an Ratten, die Karzinogenität an Mäusen und Ratten sowie die Gentoxizität *in vivo* und *in vitro* untersucht.

Wie bei hohen Tamsulosin-Dosen zu sehen war, steht das allgemeine Toxizitätsprofil mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen α -adrenerger Antagonisten im Einklang.

Bei sehr hohen Dosen wies das EKG von Hunden Veränderungen auf. Dieser Reaktion wird jedoch keine klinische Relevanz zugesprochen. Tamsulosin besitzt keine relevanten gentoxischen Eigenschaften.

Eine erhöhte Häufigkeit an proliferierenden Veränderungen an den Brustdrüsen weiblicher Ratten und Mäuse wurde beobachtet. Diese Befunde können als irrelevant eingeschätzt werden, sie wurden wahrscheinlich durch eine Hyperprolaktinämie bedingt und traten nur bei sehr hohen Dosen auf.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Carbomer
hochdispertes wasserfreies Siliciumdioxid
Rotes Eisenoxid (E 172)
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Carbomer
hochdispertes wasserfreies Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Al-Blisterpackungen mit 10, 30, 60 and 90 Tabletten
PVC/Aclar/Al-Blisterpackungen mit 10, 30, 60 und 90 Tabletten
oPA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen mit 10, 30, 60 und 90 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7 ZULASSUNGSINHABER

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Hafnerstrasse 211
A-8054 Graz

8 ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 136505

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10 STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.