

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsulosin Aristo® 0,4 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 0,400 mg Tamsulosinhydrochlorid, entsprechend 0,367 mg Tamsulosin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Weißer runde Retardtablette ohne Bruchkerbe mit einem Durchmesser von 9 mm und der 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 Prostatohyperplasie (BPH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dosierung

Eine Retardtablette täglich.

Bei einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch 4.3 Gegenanzeigen).

Pädiatrische Patienten

Es gibt keine entsprechende Indikation für die Anwendung von Tamsulosin bei Kindern. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tamsulosin bei Kindern < 18 Jahren ist nicht belegt. Die derzeit verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Tamsulosin kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Die Retardtablette muss als Ganzes geschluckt werden und darf nicht zerkleinert oder zerkaut werden, da dies die verlängerte Freisetzung des Wirkstoffs beeinträchtigen kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einschließlich Arzneimittel-induziertes 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

Die Anwendung von Tamsulosin Aristo® kann, wie auch bei anderen Alpha-1-Adrenorezeptorantagonisten in Einzelfällen 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 Aristo® sollte der Patient untersucht werden, um andere Beschwerden, die Symptome ähnlich denen der benignen Prostatohyperplasie (BPH) verursachen, auszuschließen. Vor Behandlungsbeginn und anschließend in regelmäßigen Abständen sollte eine digital-rektale Untersuchung der Prostata und, falls notwendig, eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) vorgenommen werden.

Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) sollten mit besonderer Vorsicht behandelt werden, da bisher keine Erfahrungen mit solchen Patienten vorliegen.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder vorher mit Tamsulosinhydrochlorid behandelt wurden, trat das sog. „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des „Small Pupil Syndroms“) 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).

Es ist möglich, dass Reste der Tablette in den Faeces feststellbar sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit Atenolol, Enalapril, oder Theophyllin wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

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 Diaze-

pam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon.

Diclofenac und Warfarin können allerdings 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 Ketokonazol (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 Anwendung anderer Alpha-1-Adrenorezeptorantagonisten kann zu einer Blutdrucksenkung führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosin Aristo® 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/1000$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/10.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Siehe Tabelle auf Seite 2

Während der Überwachung nach Markteinführung wurde in Verbindung mit einer Tamsulosin-Therapie über das Auftreten des sogenannten „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS) während Katarakt- und Glaukom-Operationen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erfahrungen nach der Markteinführung: Zusätzlich zu den oben aufgelisteten Neben-

MedDRA Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (1,3 %)	Kopfschmerzen	Synkope		
Augenerkrankungen					Verschwommenes Sehen Sehstörungen
Herzerkrankungen		Palpitationen			
Gefäßerkrankungen		orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis			Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen			Muntrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom	Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ejakulationsstörungen einschließlich retrograder Ejakulation und Ejakulationsversagen			Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie			

* beobachtet nach Markteinführung

wirkungen wurden Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie und Dyspnoe im Zusammenhang mit der Anwendung von Tamsulosin berichtet. Da diese Spontanberichte aus der weltweiten postmarketing-Erfahrung heraus resultieren, kann die Häufigkeit der Ereignisse wie auch der Anteil von Tamsulosin als Ursache nicht zuverlässig 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

Überdosierung mit Tamsulosinhydrochlorid hat potenziell schwere Hypotonie zur Folge. Schwere Hypotonie wurden bei unterschiedlich starker Überdosierung beobachtet.

Behandlung

Im Falle einer akuten Hypotonie infolge einer Überdosierung sollten Maßnahmen zur Herz-Kreislauf-Unterstützung ergriffen werden. Der Blutdruck und die Herzfrequenz können durch flache Lagerung des Patienten wieder normalisiert werden. Falls diese Maßnahme nicht ausreicht, können Plasmaexpander und nötigenfalls Vasopressoren angewendet werden. Die Nierenfunktion ist zu überwachen, und es sind allgemein

unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Die Dialyse ist nicht zielführend, da Tamsulosin zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden ist.

Maßnahmen zur Vermeidung der Resorption, wie induziertes Erbrechen können ergriffen werden. Sind größere Mengen geschluckt worden, können eine Magenspülung 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-Adrenorezeptor-Antagonisten; ATC-Code: G04C A02.

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische Alpha-1-Adrenorezeptoren, vor allem an die Subtypen Alpha-1A und Alpha-1D. Dadurch wird die glatte Muskulatur der Prostata und der Harnröhre entspannt.

Pharmakodynamische Effekte

Tamsulosin Aristo® steigert die maximale Harnflussrate. Es vermindert die Obstruktion durch eine Entspannung der glatten Muskulatur von Prostata und Harnröhre und verbessert dadurch die Entleerungssymptomatik.

Das Arzneimittel verbessert auch die Speichersymptomatik, bei denen die Blaseninstabilität eine wichtige Rolle spielt. Diese Effekte auf Speicher- und Entleerungssymptomatik werden bei einer Langzeittherapie aufrechterhalten. Beobachtungsdaten wei-

sen darauf hin, dass die Anwendung von Tamsulosin Aristo® die Notwendigkeit einer Operation oder Katheterisierung verzögern kann.

Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten können den Blutdruck durch Herabsetzen des peripheren Widerstandes senken. In Studien mit Tamsulosin Aristo® wurde keine klinisch relevante Blutdrucksenkung beobachtet.

Pädiatrische Patienten

An Kindern mit neuropathischer Blase wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosis-Ranging-Studie durchgeführt. Insgesamt wurden 161 Kinder randomisiert und mit einem der drei Tamsulosin-Dosierungsbereiche (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 mit Placebo behandelt. Als primärer Endpunkt wurde jene Reaktion bei Patienten angesehen, die, basierend auf zwei am selben Tag durchgeführten Evaluierungen, eine Senkung des detrusor leak point pressure (LPP) auf unter 40 cm H₂O bewirkte. Sekundäre Endpunkte waren: Gegenwärtige und prozentuale Veränderung des detrusor leak point pressure gegenüber dem Ausgangswert, Verbesserung bzw. Stabilisierung von Hydronephrose und Hydroureter und Veränderung des Urinvolumens, welches durch Katheterisierung wie auch der im Katheterisierungstagebuch verzeichneten Anzahl der Einnässungen zum Zeitpunkt der Katheterisierung, ermittelt wurde. Weder für den primären noch für den sekundären Endpunkt wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und den drei Tamsulosin-Gruppen gefunden. Zusätzliche Subgruppenanalysen bestätigten diese Erkenntnisse (z. B. Alter, Gebrauch

von Anticholinergika, Gewicht, geographische Lage). Für keinen der Dosierungsbereiche konnte eine Reaktion beobachtet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Tamsulosin Aristo® 0,4 mg Retardtabletten bewirken eine gleichmäßige langsame Freisetzung von Tamsulosin, was zu einer entsprechenden Wirkung über 24 Stunden mit lediglich geringen Fluktuationen führt.

In Form von Retardtabletten verabreichtes Tamsulosinhydrochlorid wird im Darm resorbiert. Von der verabreichten Dosis werden schätzungsweise 57 % resorbiert.

Anteil und Ausmaß der Resorption von Tamsulosin, das als Tamsulosinhydrochlorid-Retardtabletten verabreicht wird, werden durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Die Kinetik von Tamsulosin ist linear.

Bei Einmalgabe von Tamsulosin Aristo® nach einer Hauptmahlzeit werden Spitzenkonzentrationen im Plasma nach etwa 6 Stunden erreicht. Steady-state-Konzentrationen liegen bei Mehrfachgabe nach 4 Tagen vor; die Spitzenkonzentrationen von Tamsulosin im Plasma werden im nüchternen Zustand wie auch nach einer Mahlzeit nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Die Spitzenkonzentrationen im Plasma steigen von ungefähr 6 ng/ml nach der ersten Gabe auf 11 ng/ml im Steady-state an.

Als Resultat der retardierten Wirkung von Tamsulosin Aristo® 0,4 mg Retardtabletten beträgt die Mindestkonzentration von Tamsulosin im Plasma bis zu 40 % der Spitzenkonzentrationen im Plasma unter nüchternen bzw. gesättigten Bedingungen.

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

Verteilung

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

Biotransformation

Tamsulosin unterliegt einem geringen First-pass-Effekt und wird langsam verstoffwechselt. Tamsulosin liegt im Plasma fast vollständig als unveränderter Wirkstoff vor. Es wird in der Leber verstoffwechselt.

Bei Ratten führte Tamsulosin kaum zur Induktion mikrosomaler Leberenzyme.

Keiner der Metaboliten ist wirksamer als die Muttersubstanz.

Elimination

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Die Menge des unverändert ausgeschiedenen Wirkstoffes wird mit ca. 4–6 % der, in Form von Tamsulosin-Retardtabletten verabreichten Dosis angenommen.

Nach einer Einzelgabe von Tamsulosin bzw. im Steady-state wurden Eliminationshalbwertszeiten von 19 bzw. 15 Stunden gemessen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien nach Einmalgabe und Mehrfachgabe wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Zusätzlich wurde die Reproduktionstoxizität an Ratten, die Kanzerogenität 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 der alpha-Adreno-rezeptor-Antagonisten überein.

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

Ein vermehrtes Auftreten von proliferativen Veränderungen der Brustdrüsen von weiblichen Ratten und Mäusen wurde berichtet. Diese Veränderungen, die wahrscheinlich auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen sind und nur nach Gabe hoher Dosen auftraten, wurden als klinisch unbedeutend eingestuft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
 Hypromellose
 Mikrokristalline Cellulose
 Carbomer 941
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Eisen(III)-oxid (E 172)
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
 Mikrokristalline Cellulose
 Hypromellose
 Carbomer 941
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

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/Aluminium-Bliesterpackungen mit 10, 18, 20 N1, 28 N1, 30 N1, 50 N2, 60, 90, 98 N3 und 100 N3 Tabletten.

PVC/Aclar: Aluminium-Bliesterpackungen mit 10, 18, 20 N1, 28 N1, 30 N1, 50 N2, 60, 90, 98 N3 und 100 N3 Tabletten.

oPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Bliesterpackungen mit 10, 18, 20 N1, 28 N1, 30 N1, 50 N2, 60, 90, 98 N3 und 100 N3 Tabletten.

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

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Tel.: +49 30 71094-4200
 Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

85502.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 24.04.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin