



prostadil® 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prostadil 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Orange-olivgrüne Kapsel (19,3 × 6,4 mm). Die Kapseln enthalten weiße bis weißgraue Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Symptomen des unteren Harntrakts bei benigner Prostatahyperplasie (BPH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Auch bei leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz muss keine Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Kinder und Jugendliche

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

Eine Hartkapsel am Tag, die nach dem Frühstück oder der ersten Mahlzeit des Tages eingenommen werden sollte.

Die Hartkapsel muss als Ganzes und unzerkaut eingenommen werden, da sonst die veränderte Wirkstofffreisetzung beeinträchtigt wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff einschließlich arzneimittelinduziertem Angioödem oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch bekannte orthostatische Hypotonie.
- Schwere Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie auch bei anderen α_1 -Adrenozeptorantagonisten kann es unter der Behandlung mit Tamsulosin im Einzelfall zu einem Blutdruckabfall kommen, der in seltenen Fällen zu einer Synkope führt. Beim ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwäche) sollte sich der Pa-

tient hinsetzen oder hinlegen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Vor Einleitung der Behandlung mit Tamsulosin 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 gegebenenfalls eine Bestimmung des prostataspezifischen 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 Tamsulosin 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, Tamsulosin 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 Tamsulosin eine längere Zeit vor der Operation abgesetzt hatten.

Eine Tamsulosin 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 Tamsulosin nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kinder und Jugendliche

Studien zu den Wechselwirkungen wurden ausschließlich mit erwachsenen Patienten durchgeführt.

Es wurden keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosin und Atenolol, Enalapril und Theophyllin festgestellt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Cimetidin führt zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Tamsulosin, während Furosemid den Plasmaspiegel senkt. Da die Spiegel jedoch im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

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 allerdings die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosin mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer erhöhten Exposition mit Tamsulosin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketokonazol (einem bekannten starken CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der AUC und C_{max} von Tamsulosin um den Faktor 2,8 bzw. 2,2. Bei Patienten vom CYP2D6 Poor-Metabolizer-Phänotyp sollte Tamsulosin nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Tamsulosin sollte mit Vorsicht in Kombination mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosin 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 α_1 -Adrenozeptorantagonisten kann blutdrucksenkend wirken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tamsulosin 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 in der Zeit nach der Zulassung berichtet.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Prostadil 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

Im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen des Arzneimittels ist das während Katarakt- und Glaukomoperationen aufgetretene Syndrom der kleinen Pupille, dem sogenannten Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS), mit einer Tam-

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| MedDRA Systemorganklasse | 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 | | |
| Augenerkrankungen | | | | | Verschwommenes Sehen Sehstörungen |
| Herz-Kreislauf-Erkrankungen | | Palpitationen | | | |
| Gefäßerkrankungen | | Orthostatische Hypotonie | | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | | Rhinitis | | | Nasenbluten |
| Gastrointestinale Erkrankungen | | Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen | | | Mundtrockenheit |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria | Angioödem | Stevens-Johnson-Syndrom | Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis* |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust | Ejakulationsstörungen einschließlich retrograder Ejakulation und Ejakulationsversagen | | | Priapismus | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Asthenie | | | |

* beobachtet nach Markteinführung

sulosin-Therapie in Verbindung gebracht worden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erfahrungen nach der Markteinführung: Neben den oben genannten unerwünschten Wirkungen wurde in Verbindung mit der Einnahme von Tamsulosin auch über Fälle von Vorhofflimmern, Herzrhythmusstörungen, Tachykardie und Dyspnoe berichtet. Da diese spontan berichteten Fälle den weltweit nach dem Inverkehrbringen gesammelten Erfahrungen entstammen, lassen sich keine zuverlässigen Aussagen zur Häufigkeit dieser Nebenwirkungen und der Anteil von Tamsulosin dabei machen.

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 Tamsulosin kann potentiell eine schwerwiegende Hypotonie zur Folge haben. Schwerwiegende Hypotonie wurde bei unterschiedlicher Höhe der 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 sollte überwacht und allgemein unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Eine 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 eingenommen worden, kann eine Magenspülung durchgeführt werden und Aktivkohle oder osmotischen Laxanzien, wie z. B. Natriumsulfat, verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: α_1 -Adrenozeptorantagonist, ATC-Code: G04CA02. Präparate zur abschließlichen Behandlung von Prostataerkrankungen.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate. Tamsulosin lindert Obstruktionen, indem es die Spannung in der glatten Muskulatur der Prostata und Urethra verringert und dadurch die Entleerungssymptome verbessert.

Auch verbessert Tamsulosin die Füllungssymptome, bei denen die Instabilität der Blase eine wichtige Rolle spielt.

Diese Wirkungen auf die Füllungs- und Entleerungssymptomatik bleiben bei einer Langzeittherapie erhalten. Die Notwendigkeit einer Operation oder Katheterisierung wird dabei signifikant verzögert.

α_1 -Adrenozeptorantagonisten können den Blutdruck senken, indem sie den peripheren Widerstand reduzieren. Im Rahmen von Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch signifikante Blutdrucksenkung beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Eine doppelblinde, randomisierte, plazebo-kontrollierte Dosierungsstudie wurde mit Kindern mit einer neuropathischen Blase durchgeführt. Es wurden insgesamt 161 Kinder (im Alter von 2 bis 16 Jahren) randomisiert und mit einer von drei Dosen Tamsulosin (niedrige Dosis [0,001 bis 0,002 mg/kg], mittlere Dosis [0,002 bis 0,004 mg/kg] und hohe Dosis [0,004 bis 0,008 mg/kg]) oder einem Plazebo behandelt. Der primäre Endpunkt war die Zahl der Patienten, die ausgehend von zwei Bewertungen an einem Tag den Widerstand ihres Entleerungsmuskels (detrusor leak point pressure (LPP)) auf < 40 cm H₂O reduzieren konnten. Sekundäre Endpunkte waren: reale und prozentuale Veränderungen ausgehend vom Ausgangswert des Widerstands



prostadil[®] 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

des Entleerungsmuskels, Verbesserung oder Stabilisierung von Hydronephrose und Hydroureter und Veränderung im Harnvolumen durch Katheterisierung und Anzahl der Nasszustände zum Zeitpunkt der Katheterisierung gemäß Eintragung im Katheterisierungstagebuch. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Placebogruppe und den drei Tamsulosin-Gruppen festgestellt, weder bei den primären noch bei den sekundären Endpunkten. Bei keiner der Dosen wurde eine Dosiswirkung festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tamsulosin wird aus dem Darm resorbiert und ist nahezu vollständig bioverfügbar. Die Resorption von Tamsulosin wird durch eine zuvor eingenommene Mahlzeit verlangsamt. Eine gleichmäßige Resorption kann durch die Einnahme von Tamsulosin immer zur selben Uhrzeit gefördert werden. Tamsulosin zeigt eine lineare Kinetik.

Nach der Einnahme einer Einzeldosis Tamsulosin nach einer Mahlzeit werden Plasmaspitzenkonzentrationen von Tamsulosin nach ca. 6 Stunden erreicht. Im Steady State, das 5 Tage nach einer Mehrfachgabe erreicht wird, ist C_{max} um etwa zwei Drittel höher als nach einer Einzeldosis. Obgleich diese Ergebnisse bei älteren Patienten erreicht wurden, werden die gleichen Resultate auch bei jungen Patienten erwartet.

Es treten beträchtliche inter-individuelle Schwankungen der Tamsulosin-Plasmaspiegel sowohl nach Einfach- als auch Mehrfachgabe auf.

Verteilung

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

Biotransformation

Tamsulosin weist einen geringen First-Pass-Effekt auf und wird langsam metabolisiert. Der größte Teil liegt im Plasma in Form des unveränderten Wirkstoffs vor. Tamsulosin wird in der Leber metabolisiert.

Bei Ratten führte die Gabe von Tamsulosin zu keiner nennenswerten Induktion der mikrosomalen Leberenzyme.

Keiner der Metaboliten weist eine höhere Aktivität als die ursprüngliche Verbindung auf.

Elimination

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wobei etwa 9 % der Dosis in Form des unveränderten Wirkstoffs vorliegen.

Nach Einnahme einer Einzeldosis Tamsulosin nach einer Mahlzeit und im Steady State sind bei Patienten Eliminationshalbwertszeiten von 10 bzw. 13 Stunden gemessen worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zur Einzel- und Mehrfachdosenapplikation 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* untersucht.

Das allgemeine Toxizitätsprofil, wie es unter der Anwendung von hoch dosiertem Tamsulosin beschrieben wurde, entspricht den bekannten pharmakologischen Wirkungen von α_1 -Adrenozeptorantagonisten.

Bei sehr hohen Dosen kam es bei Hunden zu Veränderungen im EKG, die jedoch nicht als klinisch relevant erachtet werden. Tamsulosin zeigte keine relevanten genotoxischen Eigenschaften.

Es wurde eine erhöhte Inzidenz an proliferativen Veränderungen der Mammæ bei weiblichen Ratten und Mäusen beschrieben. Diese Ergebnisse, die wahrscheinlich auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen sind und nur bei hohen Dosierungen auftreten, gelten als nicht relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Natriumdodecylsulfat
Triethylcitrat
Talkum

Kapselhülle

Gelatine
Indigocarmin (E 132)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: In der Originalverpackung aufbewahren.

Tablettenbehältnisse: Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC-/PE-/PVDC-/Aluminiumblisterpackungen in Faltschachteln und HDPE-Tablettenbehältnissen mit kindersicherem PP-Verschluss mit 20, 50 oder 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Telefon: 03834/3914-0
Telefax: 03834/3914-119

E-Mail: info@cheplapharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

63240.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23.01.2006/29.04.2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt