

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prostacure® 0,4 mg Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel retardiert

Orange Gelatinekapsel, Größe Nr. 2, die weißes oder gelbliches Granulat enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes im Zusammenhang mit der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Kapsel täglich, die nach dem Frühstück oder nach der ersten Mahlzeit des Tages eingenommen wird.

Die Kapsel sollte als Ganzes mit einem Glas Wasser im Stehen oder Sitzen (nicht im Liegen) geschluckt werden.

Die Kapsel sollte nicht zerbrochen oder gekaut werden, da dies die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes beeinträchtigen würde.

Im Falle, dass der Patient Schwierigkeiten beim Schlucken (z. B. Dysphagie) hat, kann die Kapsel geöffnet werden und der Inhalt unzerkaut geschluckt werden.

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 Tamsulosinhydrochlorid (einschließlich des arzneimittelinduzierten Angioödems), 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 Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten kann es während der Behandlung mit Tamsulosin bei einzelnen Patienten zu einem Blutdruckabfall kommen, der selten zu einer Synkope führen kann. Bei 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 ist eine ärztliche Untersuchung erforderlich, um das Vorliegen anderer Erkrankungen, welche die gleichen Symptome wie eine benigne Prostatahyperplasie hervorrufen können, 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 von Tamsulosin bei dieser Patientengruppe bislang nicht untersucht wurde.

Nach Einnahme von Tamsulosin wurden selten Angioödeme beobachtet. In diesem Fall soll die Behandlung sofort abgebrochen werden, der Patient bis zum Verschwinden des Angioödems überwacht und Tamsulosin nicht mehr verabreicht werden.

Tamsulosinhydrochlorid sollte bei Patienten mit dem „Poor Metaboliser“ (langsamer Metabolisierer)-CYP2D6-Phänotyp nicht zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet werden.

Tamsulosinhydrochlorid sollte bei Kombination mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Während Katarakt-Operationen wurde bei einigen Patienten, die im Vorfeld der Operation oder zum Zeitpunkt der Operation mit Tamsulosin behandelt wurden, das „Intraoperative Floppy Iris Syndrom“ (IFIS), eine Variante des „Syndroms der engen Pupille“, beobachtet. IFIS kann das Risiko für Augenkomplikationen während und nach der Katarakt-Operation erhöhen.

Das Absetzen von Tamsulosinhydrochlorid 1–2 Wochen vor einer Katarakt-Operation wird Einzelfallberichten zufolge als hilfreich angesehen, es konnte jedoch bis jetzt noch nicht wissenschaftlich geklärt werden, in welchem Maße und für welche Dauer es vorteilhaft ist, die Behandlung mit Tamsulosin vor einer Katarakt-Operation abzusetzen. IFIS wurde auch bei Patienten berichtet, die Tamsulosin bereits längere Zeit vor der Katarakt-Operation abgesetzt hatten.

Es wird nicht empfohlen, eine Behandlung mit Tamsulosin bei Patienten einzuleiten, deren Katarakt-Operation unmittelbar bevorsteht. Bei der präoperativen Beurteilung sollten Ophthalmologen und das Operationsteam berücksichtigen, ob Patienten, bei denen eine Katarakt-Operation geplant ist, mit Tamsulosin behandelt werden oder behandelt worden sind. Dies dient dazu sicherzustellen, dass die entsprechenden Maßnahmen getroffen worden sind, um intraoperativ mit IFIS umgehen zu können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien über Wechselwirkungen wurden bisher nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die gleichzeitige Gabe anderer Alpha-1-Rezeptorenblocker könnte zu blutdrucksenkenden Wirkungen führen.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Tamsulosin

In einer Studie mit 18 Probanden führte die gleichzeitige Gabe von 0,4 mg Tamsulosin

und Tadalafil (10 mg oder 20 mg) bei mehr Probanden zu einer Senkung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte vom Ausgangswert (> 30 mmHg systolisch oder > 20 mmHg diastolisch) im Liegen oder im Stehen als bei Probanden nach Gabe von Tadalafil und Placebo, nämlich bei 7 (10 mg Tadalafil) und 5 (20 mg Tadalafil) versus 4 (Placebo) Probanden. Allerdings war keine dieser Blutdrucksenkungen klinisch relevant (< 85 mmHg systolisch oder < 45 mmHg diastolisch).

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, während Furosemid zu einem Abfall dieser Spiegel führt. Da aber die Plasmaspiegel im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

In vitro verändern weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin und Warfarin den freien Anteil an Tamsulosin im menschlichen Plasma. Ebenso wenig verändert Tamsulosin die freie Plasmafraktion von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid oder Chlormadinon.

Diclofenac und Warfarin können die Eliminationsrate von Tamsulosin jedoch erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer erhöhten Exposition gegenüber Tamsulosinhydrochlorid führen. Die gleichzeitige Anwendung mit Ketoconazol (einem bekanntermaßen starken CYP3A4-Inhibitor) resultierte in einem Anstieg der AUC und C_{max} von Tamsulosinhydrochlorid um den Faktor 2,8 bzw. 2,2.

Tamsulosinhydrochlorid sollte bei Patienten mit dem „Poor Metaboliser“ (langsamer Metabolisierer)-CYP2D6-Phänotyp nicht zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet werden.

Tamsulosinhydrochlorid sollte bei Kombination mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit Paroxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, resultierte in einem Anstieg der C_{max} und der AUC von Tamsulosin um den Faktor 1,3 bzw. 1,6; diese Anstiege werden jedoch nicht als klinisch relevant angesehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Prostacure ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt.

Ejakulationsstörungen wurden in klinischen Kurz- und Langzeitstudien mit Tamsulosin beobachtet. Nach erfolgter Zulassung liegen Meldungen über Ejakulationsstörungen, retrograde Ejakulation und Ejakulationsversagen vor.

Prostacure® 0,4 mg Hartkapseln

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe nebenstehende Tabelle.

Das Auftreten des „Syndroms der engen Pupille“ während einer Katarakt-Operation, auch als Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) bekannt, wurde nach Markteinführung des Produkts mit einer Tamsulosin-Behandlung in Verbindung gebracht (siehe auch Abschnitt 4.4).

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 anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung mit 5 mg Tamsulosinhydrochlorid wurde berichtet. Akute Hypotonie (systolischer Blutdruck 70 mmHg), Erbrechen und Durchfall wurde beobachtet, die durch Flüssigkeitszuführung behandelt wurden. Dabei konnte der Patient am gleichen Tag wieder entlassen werden. Falls akute Hypotonie nach einer Überdosierung auftritt, sollte kardiovaskulär unterstützt werden. Blutdruck und die Herzfrequenz können durch Hinlegen des Patienten wieder normalisiert werden. Falls dies nicht ausreicht, können Volumenexpander und, falls nötig, Vasokonstriktiva eingesetzt werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Die Dialyse ist wahrscheinlich ohne Nutzen, da Tamsulosin zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden ist. Maßnahmen wie Emesis können ergriffen werden, um die Absorption zu verhindern. Sind größere Mengen eingenommen worden, so 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-Adrenorezeptorenblocker,
ATC-Code: G04CA02

Wirkmechanismus

Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische Alpha-1A-Adrenorezeptoren, die für die Kontraktion der glatten Muskulatur verantwortlich sind, und führt so zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und der Urethra.

Pharmakodynamische Effekte

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate durch Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata und Urethra. Dadurch wird die Obstruktion gelindert.

Das Arzneimittel verbessert die irritativen und obstruktiven Symptome, die vor allem durch erhöhten Tonus der glatten Muskulatur des unteren Harntraktes verursacht werden.

Alphablocker können den Blutdruck durch Herabsetzen des peripheren Widerstandes erniedrigen.

Im Rahmen von Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch relevante Blutdrucksenkung bei normotensiven Patienten beschrieben.

Die Wirkungen des Arzneimittels auf die Füllungs- und Entleerungssymptome bleiben auch bei Langzeitanwendung erhalten,

wodurch die Notwendigkeit für eine operative Behandlung signifikant verzögert werden kann.

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 cm H₂O auf der Grundlage von zwei Messungen an einem Tag, festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren: Absolute und prozentuale Veränderungen des Detrusor-Auslasswiderstandes (LPP) seit Beginn der Studie, Verbesserung oder Stabilisierung einer Hydronephrose und eines Hydroureter, die Veränderung der Urinmenge, die durch Katheterisierung be-

Erkrankungen des Nervensystems Häufig (≥ 1/100, < 1/10) Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Schwindel Kopfschmerzen Synkope
Augenerkrankungen Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Verschwommenes Sehen, Sehstörung
Herz-Kreislaufkrankungen Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Palpitationen
Gefäßerkrankungen Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Orthostatische Hypotonie Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Rhinitis Dyspnoe, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes 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)	Ausschlag, Pruritus, Urticaria Angioödem Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig (≥ 1/100, < 1/10) Sehr selten (< 1/10.000) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Ejakulationsstörungen Priapismus Ejakulationsstörung, retrograde Ejakulation, Ejakulationsversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Asthenie

stimmt 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 aus dem Intestinum resorbiert und ist fast vollständig bioverfügbar.

Die Resorption wird durch eine zuvor eingenommene Mahlzeit verlangsamt. Eine gleichmäßige Resorption kann sichergestellt werden, wenn Tamsulosin stets nach dem Frühstück eingenommen wird.

Tamsulosin zeigt eine lineare Kinetik.

Bei Einnahme einer Einzeldosis von Tamsulosin nach einer Hauptmahlzeit werden Plasmaspitzenpiegel nach ca. sechs Stunden erreicht. Im Steady-state, der am Tag 5 nach Beginn der Mehrfachgabe erreicht wird, liegt die maximale Plasmakonzentration etwa zwei Drittel höher als nach einer Einzeldosis.

Obwohl dies nur bei älteren Patienten nachgewiesen wurde, sind die gleichen Ergebnisse wohl auch bei jüngeren Patienten zu erwarten.

Es treten beträchtliche interindividuelle Schwankungen der Tamsulosin-Plasmaspiegel sowohl nach Einfach- als auch Mehrfachdosierung auf.

Verteilung

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

Biotransformation

Tamsulosin weist nur einen geringen First-Pass-Effekt auf. Der größte Tamsulosin-Anteil liegt im Plasma in Form des unveränderten Wirkstoffes vor. Die Substanz wird über die Leber metabolisiert.

Bei Ratten führt die Gabe von Tamsulosin nur zu einer geringen Induktion von mikrosomalen Leberenzymen.

Die Metaboliten sind weniger wirksam und weniger toxisch als der Wirkstoff selbst.

Elimination

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

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Menschen ca. 10 Stunden (bei Gabe nach einer Mahlzeit) sowie 13 Stunden im Steady-state.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien zur Einzel- und Mehrfachdosisapplikation wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Außerdem wurde die Reproduktionstoxizität 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 Tamsu-

losin beschrieben wurde, entsprach den bekannten pharmakologischen Wirkungen von Alpha-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 Mammas bei weiblichen Ratten und Mäusen beschrieben. Dieser Befund, der wahrscheinlich auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen ist und der nur bei hohen Dosierungen auftrat, wird als klinisch nicht relevant betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Natriumalginat
 Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph. Eur.)
 Glyceroldibehenat (Ph. Eur.)
 Maltodextrin
 Natriumdodecylsulfat
 Macrogol 6000
 Polysorbat 80
 Natriumhydroxid
 Simeticon
 Methylcellulose
 Sorbinsäure
 Hochdisperses hydrophobes Siliciumdioxid

Kapselhülle:

Gelatine
 Eisen(III)-oxid (E172)
 Titandioxid (E171)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackungen in Faltschachteln mit 20, 50 und 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
 Münchener Straße 15
 06796 Brehna
 Deutschland

Tel.: + 49/34954/247-0
 Fax: + 49/34954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

65242.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

03.2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt