

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adatam XR, 0,4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,4 mg tamsulosyny chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Żółte, powlekane, okrągłe o średnicy 9 mm, obustronnie wypukłe tabletki, z wytłoczonym „04” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawy z dolnych dróg moczowych (ang. Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna tabletki na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3. Przeciwwskazania).

Dzieci i młodzież

Brak jest wskazań do stosowania tamsulosyny u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Adatam XR można przyjmować niezależnie od posiłku.

Tabletkę należy połknąć w całości i nie należy jej rozgryzać ani żuć, ponieważ przeszkadza to w stopniowym uwalnianiu substancji czynnej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tamsulosyny chlorowodorek, w tym polekowy obrzęk naczynioruchowy wywołany lekami, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi obserwowane w przeszłości.
- Ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego, w pojedynczych przypadkach podczas leczenia lekiem Adatam XR może wystąpić obniżenie ciśnienia tętniczego i rzadko, w konsekwencji, omdlenie. Po wystąpieniu pierwszych objawach niedociśnienia ortostatycznego (zawroty głowy, osłabienie) pacjent powinien usiąść lub położyć się, aż objawy ustąpią.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Adatam XR należy zbadać pacjenta w celu wykluczenia obecności innych schorzeń, które mogą powodować objawy takie same jak objawy w łagodnym rozroście gruczołu krokowego. Wskazane jest przeprowadzenie badania *per rectum* oraz w razie konieczności, oznaczenie swoistego antygenu sterczowego (ang. Prostate Specific Antigen - PSA) przed rozpoczęciem leczenia oraz systematycznie w trakcie jego trwania.

Leczenie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min), należy prowadzić z zachowaniem ostrożności ze względu na brak badań w tej grupie pacjentów.

Podczas operacji usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry u niektórych pacjentów przyjmujących tamsulosyny chlorowodorek lub leczonych nim w przeszłości, zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. Intra-operative Floppy Iris Syndrom, IFIS - odmiana zespołu małej źrenicy). IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ze strony oka podczas wykonywania operacji i po operacji.

Wydaje się, że przerwanie stosowania tamsulosyny na 1-2 tygodnie przed chirurgicznym leczeniem zaćmy lub jaskry może być pomocne, jednak nie określono dotychczas korzyści z zaprzestania leczenia. IFIS odnotowano również u pacjentów, którzy odstawili tamsulosynę na dłuższy czas przed operacją.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tamsulosyną u pacjentów, u których planowana jest operacja zaćmy lub jaskry. W trakcie oceny przedoperacyjnej, zespół chirurgów i okulistów wykonujący zabieg powinien ustalić, czy pacjent zakwalifikowany do operacji zaćmy lub jaskry jest lub był leczony tamsulosyną, aby zapewnić dostępność odpowiednich środków do opanowania IFIS podczas zabiegu chirurgicznego.

Nie należy stosować tamsulosyny w połączeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów z wolnym metabolizmem z udziałem cytochromu CYP2D6.

Tamsulosynę należy stosować ostrożnie w połączeniu z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Pozostałości tabletki mogą pojawić się w kale.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Nie obserwowano interakcji tamsulosyny chlorowodoru podczas jednoczesnego podawania z atenololem, enalaprylem, nifedypiną ani teofiliną.

Jednoczesne podawanie z cymetydyną zwiększa, a podawanie z furosemidem zmniejsza stężenie tamsulosyny w osoczu, ale ponieważ stężenia mieszczą się w granicach terapeutycznych, dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, aby diazepam, propranolol, trichlorometazyd, chlormadynon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid, symwastatyna ani warfaryna zmieniały stężenia wolnej frakcji tamsulosyny w osoczu. Również tamsulosyna nie zmienia stężeń w osoczu wolnych frakcji diazepamu, propranololu, trichlorometiazydu ani chlormadynonu. Diklofenak i warfaryna mogą jednak zwiększać szybkość eliminacji tamsulosyny.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodoru z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (znany, silny inhibitor CYP3A4) powodowało zwiększenie AUC oraz C_{max} tamsulosyny odpowiednio o 2,8 i 2,2 razy. Nie należy stosować tamsulosyny chlorowodoru w połączeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów z wolnym metabolizmem z udziałem cytochromu CYP2D6.

Tamsulosyny chlorowodorek należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z silnymi i umiarkowanie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie tamsulosyny chlorowodoru z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, powodowało zwiększenie C_{max} i AUC tamsulosyny odpowiednio o 1,3 oraz 1,6 raza, jednakże wzrosty te nie są uznane za klinicznie istotne.

Jednoczesne stosowanie innych antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Adatam XR nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

W krótko- i długotrwałych badaniach klinicznych z tamsulosyną obserwowano występowanie zaburzeń ejakulacji. Przypadki zaburzeń ejakulacji, ejakulacji wstecznej lub braku ejakulacji zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem tamsulosyny chlorowodoru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (niemożliwa do określenia na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($>1/100$ do $<1/10$)	Niezbyt często ($>1/1\ 000$ do $<1/100$)	Rzadko ($>1/10\ 000$ do $<1/1000$)	Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy (1,3%)	ból głowy	omdlenia		
Zaburzenia oka					niewyraźne widzenie*, zaburzenia widzenia*
Zaburzenia serca		kołatanie serca			
Zaburzenia naczyniowe		hipotonia ortostatyczna			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie błony śluzowej nosa			krwawienie z nosa*
Zaburzenia żołądka i jelit		zaparcia, biegunka, nudności, wymioty			suchość w jamie ustnej*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd, pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy	zespół Stevensa-Johnsona	rumień wielopostaciowy*, złuszczone zapalenie skóry*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia ejakulacji, w tym wytrysk wsteczny i brak wytrysku			priapizm	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia			
--	--	---------	--	--	--

* Obserwowane po dopuszczeniu tamsulosyny do obrotu.

Obserwowany podczas operacji zaćmy i chirurgicznego leczenia jaskry typ zespołu małej źrenicy, zwany śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tęczówki (IFIS), w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii został powiązany z leczeniem tamsulosyną (patrz punkt 4.4.).

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu: Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych dodatkowo raportowano o występowaniu migotania przedsionków, arytmii, tachykardii i duszności w związku ze stosowaniem tamsulosyny. Ponieważ zdarzenia te zgłaszane były spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu, niemożliwe jest określenie częstości ich występowania oraz wpływu tamsulosyny na ich występowanie na podstawie dostępnych danych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie tamsulosyny chlorowodorku może powodować ciężkie objawy niedociśnienia, zawroty głowy i złe samopoczucie. Ciężkie objawy niedociśnienia obserwowano przy różnym stopniu przedawkowania.

W przypadku wystąpienia nagłego obniżenia ciśnienia w wyniku przedawkowania należy stosować leczenie podtrzymujące układ krążenia. Ciśnienie tętnicze krwi i częstość pracy serca można przywrócić do prawidłowych wartości układając pacjenta w pozycji leżącej. Jeśli takie postępowanie jest nieskuteczne, można podać środki zwiększające objętość krwi lub, w razie konieczności, leki obkurczające naczynia. Należy monitorować czynność nerek i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Dializa najprawdopodobniej nie będzie skuteczna, ponieważ tamsulosyna bardzo silnie wiąże się z białkami osocza.

W celu zmniejszenia wchłaniania z przewodu pokarmowego można zastosować środki zaradcze, takie jak wywołanie wymiotów. W przypadku zażycia dużych ilości produktu można zastosować płukanie żołądka i podać węgiel aktywny oraz osmotyczny środek przeczyszczający, taki jak siarczan sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, antagoniści receptora alfa₁-adrenergicznego.

Kod ATC: G04C A02.

Mechanizm działania

Tamsulosyna wiąże się wybiórczo i kompetycyjnie z postsynaptycznymi receptorami adrenergicznymi typu α₁, szczególnie z podtypami alfa_{1A} oraz alfa_{1D}. Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich gruczołu krokowego i cewki moczowej.

Działanie farmakodynamiczne

Adatam XR zwiększa maksymalną szybkość przepływu moczu. Poprzez rozkurcz mięśni gładkich gruczołu krokowego i cewki moczowej, zmniejsza ona zwężenie drogi przepływu moczu i tym samym zmniejsza objawy z opróżniania.

Produkt leczniczy łagodzi objawy związane z napełnieniem pęcherza, w których ważną rolę odgrywa niestabilność pęcherza moczowego.

Zmniejszenie objawów z napełniania i opróżniania utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Znacząco opóźnia się konieczność zastosowania leczenia chirurgicznego lub cewnikowania.

Leki będące antagonistami receptora alfa₁ adrenergicznego mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi poprzez zmniejszanie oporu obwodowego. Podczas badań produktu Adatam XR nie obserwowano klinicznie istotnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie z podwójnie ślepą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną placebo i z zastosowaniem różnych dawek u dzieci z pęcherzem neurogennym. Zrandomizowano 161 dzieci (wieku od 2 do 16 lat) do leczenia jedną z trzech dawek tamsulosyny (małą [0,001 do 0,002 mg/kg mc.], średnią [0,002 do 0,004 mg/kg mc.] i dużą [0,004 do 0,008 mg/kg mc.]) lub do grupy otrzymującej placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była liczba pacjentów, u których wartość LPP (ang. Leak Point Pressure - ciśnienie wyciekania moczu podczas nadaktywnego skurczu wypieracza) zmniejszyła się do <40 cm H₂O, co określono na podstawie dwóch pomiarów wykonanych tego samego dnia.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: rzeczywista i procentowa zmiana ciśnienia wyciekania moczu w odniesieniu do stanu wyjściowego, poprawa lub stabilizacja wodonercza i wodniaka moczowodu oraz zmiana objętości moczu uzyskanego podczas cewnikowania i liczba wycieków moczu w czasie cewnikowania odnotowanych w dzienniczku cewnikowania.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą przyjmującą placebo a żadną z 3 grup leczonych tamsulosyną zarówno dla pierwszo- jak i drugorzędowych punktów końcowych. Dodatkowe analizy eksploracyjne w podgrupach (wyodrębnionych np. ze względu np. wiek, stosowanie leków przeciwcholinergicznym, masę ciała, region geograficzny) potwierdziły te ustalenia. Nie zaobserwowano odpowiedzi na żadną z dawek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Adatam XR o przedłużonym uwalnianiu zapewnia stałe, powolne uwalnianie tamsulosyny, dzięki czemu odpowiednie jej stężenie w osoczu, z małymi tylko zmianami, utrzymuje się przez 24 godziny.

Tamsulosyny chlorowodurek podany w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, wchłania się w jelitach. Na czczo wchłonięciu ulega około 57% podanej dawki.

Pożywienie nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania tamsulosyny podawanej w postaci tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu. Wchłanianie zwiększa się o 64% i o 149% (odpowiednio dla AUC i C_{max}) po spożyciu tłustego posiłku w porównaniu do stanu na czczo.

Tamsulosyna wykazuje kinetykę liniową.

Po przyjęciu na czczo jednorazowej dawki produktu Adatam XR maksymalne stężenia tamsulosyny w osoczu stwierdza się po 6 godzinach (mediana). W stanie stacjonarnym, osiąganym w 4. dniu podawania dawek wielokrotnych, maksymalne stężenia tamsulosyny w osoczu stwierdza się po 4 do 6 godzin od przyjęcia produktu, zarówno na czczo, jak i po posiłku. Maksymalne stężenia tamsulosyny w osoczu zwiększają się od około 6 ng/ml po pierwszej dawce do 11 ng/ml w stanie stacjonarnym.

W związku ze zdolnością produktu Adatam XR do przedłużonego uwalniania substancji czynnej, najmniejsze stężenie tamsulosyny w osoczu wynosi 40% wartości stężenia maksymalnego, zarówno po przyjęciu na czczo jak i po posiłku.

Istnieją znaczne różnice stężenia tamsulosyny w osoczu między poszczególnymi pacjentami, zarówno po podaniu dawki jednorazowej, jak i po wielokrotnym podaniu dawek.

Dystrybucja

U ludzi tamsulosyna wiąże się z białkami osocza w około 99%. Objętość dystrybucji jest niewielka (około 0,2 l/kg).

Metabolizm

Tamsulosyna w niewielkim stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia, gdyż jest wolno metabolizowana. Większa część tamsulosyny występuje w osoczu w postaci niezmienionej. Tamsulosyna jest metabolizowana w wątrobie.

U szczurów tamsulosyna tylko nieznacznie pobudza mikrosomalne enzymy wątrobowe

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że cytochromy CYP3A4 i CYP2D6 biorą udział w metabolizmie tamsulosyny chlorowodoru, możliwy jest również niewielki udział innych izoenzymów CYP. Zahamowanie enzymów cytochromów CYP3A4 i CYP2D6 metabolizujących produkt może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby.

Żaden z metabolitów nie wykazuje większej aktywności niż substancja wyjściowa.

Eliminacja

Tamsulosyna i jej metabolity są wydalane głównie z moczem. Ocenia się, że ilość wydalana w postaci niezmienionej substancji czynnej wynosi około 4-6% dawki podanej jako Adatam XR.

Po podaniu pojedynczej dawki Adatam XR okres półtrwania tamsulosyny wynosił około 19 godzin, a w stanie stacjonarnym - około 15 godzin.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności prowadzono po podaniu pojedynczej jak i wielokrotnej dawki u myszy, szczurów i psów. Ponadto badano toksyczny wpływ na reprodukcję u szczurów, działanie rakotwórcze u myszy i szczurów oraz genotoksyczność *in vivo* i *in vitro*.

Ogólny profil toksyczności po zastosowaniu dużych dawek tamsulosyny nie odbiega od profilu znanego dla produktów blokujących receptory adrenergiczne typu alfa.

Po zastosowaniu bardzo dużych dawek obserwowano zmiany zapisu EKG u psów. Stwierdzono brak znaczenia klinicznego tej reakcji. Tamsulosyna nie wykazała istotnych właściwości genotoksycznych.

Obserwowano zwiększenie częstości zmian proliferacyjnych gruczołów sutkowych u samic szczurów i myszy. Efekt ten, prawdopodobnie spowodowany hiperprolaktynemią, występował tylko po zastosowaniu dużych dawek. Uznano, że nie ma on znaczenia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Makrogol 7 000 000

Celuloza mikrokrystaliczna typ 200

Krzemionka koloidalna, bezwodna, typ 200

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki Opadry 03F220088 yellow:

Hypromelozę HPMC 2910 (E 464)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 8000 (E 1521)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 30, 60, 90, 100 lub 120 tabletek pakowanych w blistry z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO