

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranlosin, 0,4 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mikrogramów chlorowodoru tamsulosyny (*Tamsulosini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,0353 mg żółci pomarańczowej, 0,0013 mg czerwieni koszenilowej (E124), 0,0008 mg błękitu brylantowego oraz 0,0019 mg azorubiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu.

Brązowe/pomarańczowe kapsułki rozmiaru 2 z czarnym nadrukiem 'R' na wieczku i 'TSN400' na korpusie. Kapsułki zawierają granulki koloru białego do białawego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie objawów dotyczących dolnych dróg moczowych (*ang. Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS*) związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (*ang. Benign Prostatic Hyperplasia – BPH*).

### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Podanie doustne.

Jedna kapsułka na dobę, po śniadaniu lub po pierwszym posiłku danego dnia.

Kapsułkę należy połknąć w całości, nie należy jej rozgryzać ani żuć, ponieważ powoduje to zaburzenie zdolności do zmodyfikowanego uwalniania substancji czynnej.

#### *Stosowanie w niewydolności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami nerek.

#### *Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma wyraźnych wskazań do stosowania leku u dzieci.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tamsulosyny u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1.

### 4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tamsulosyny chlorowodorek, w tym polekowy obrzęk naczyńioruchowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi w wywiadzie.
- Ciężka niewydolność wątroby.

### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku stosowania innych antagonistów receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego, w pojedynczych przypadkach podczas leczenia tamsulosyną mogą wystąpić spadki ciśnienia tętniczego krwi i rzadko, w konsekwencji, omdlenia.

Po wystąpieniu pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (zawroty głowy, osłabienie) pacjent powinien usiąść lub położyć się do czasu ustąpienia objawów.

Przed rozpoczęciem leczenia tamsulosyną pacjent powinien być poddany badaniu w celu wykluczenia innych chorób mogących powodować takie same objawy jak w przypadku łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo w trakcie leczenia, wskazane jest przeprowadzenie badania „*per rectum*” oraz, jeśli zachodzi taka konieczność, oznaczenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (ang. *Prostate specific antigen – PSA*).

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min), ponieważ stosowanie leku w tej grupie pacjentów nie było badane.

Podczas operacyjnego leczenia zaćmy i jaskry u niektórych pacjentów leczonych tamsulosyną obecnie lub w przeszłości zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome – IFIS*, rodzaj zespołu małej źrenicy). IFIS może zwiększać ryzyko powikłań podczas wykonywania operacji.

Z obserwacji wynika, że zaprzestanie stosowania tamsulosyny na 1-2 tygodnie przez operacją zaćmy lub jaskry jest niekiedy pomocne, jednak korzyść i okres czasu przed operacją, przez który nie należy stosować leku nie zostały ustalone.

Odnotowano przypadki IFIS u pacjentów, którzy przerwali leczenie tamsulosyną na długo przed operacją usunięcia zaćmy lub jaskry.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tamsulosyną u pacjentów przygotowywanych do operacji zaćmy lub jaskry.

W celu zapewnienia odpowiednich środków na wypadek wystąpienia IFIS podczas operacji, w trakcie dokonywania oceny przedoperacyjnej pacjenta chirurdzy operujący zaćmę lub jaskrę i zespoły przeprowadzające operacje oczu powinni sprawdzić, czy pacjenci przygotowywani do operacji są lub byli leczeni tamsulosyną.

U pacjentów o fenotypie charakteryzującym się słabą aktywnością metaboliczną cytochromu CYP2D6, tamsulosyny chlorowodoru nie należy podawać jednocześnie z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokenazolem).

Tamsulosyny chlorowodorek należy stosować ostrożnie w połączeniu z silnymi (np. ketokonazolem) i umiarkowanymi (np. erytromycyną) inhibitorami cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Mogą wystąpić reakcje alergiczne związane z obecnością barwników: azorubiny (E122), czerwieni koszenilowej (E124) oraz żółcieni pomarańczowej (E110).

Sód:

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko u dorosłych.

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

Jednoczesne podawanie z cymetydyną powoduje zwiększenie, natomiast z furosemidem zmniejszenie stężenia tamsulosyny w osoczu, ponieważ jednak zmiany stężeń mieszczą się w granicach terapeutycznych, modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

Badania *in vitro* wykazały, że diazepam, propranolol, trichlorometiazyd, chlormadynon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid, symwastatyna ani warfaryna nie zmieniają stężeń wolnej frakcji tamsulosyny w ludzkim osoczu. Podobnie, 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.

U pacjentów o fenotypie charakteryzującym się słabą aktywnością metaboliczną cytochromu CYP2D6 tamsulosyny chlorowodoru nie należy podawać jednocześnie z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazolem).

Tamsulosyny chlorowodorek należy stosować ostrożnie w połączeniu z silnymi (np. ketokonazolem) i umiarkowanie silnymi (np. erytromycyną) inhibitorami cytochromu CYP3A4.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodoru z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6 powodowało zwiększenie  $C_{max}$  i AUC tamsulosyny odpowiednio o 1,3 oraz 1,6 raza, jednak te wartości nie są klinicznie istotne.

Istnieje teoretyczne ryzyko wzmocnionego działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi w przypadku podawania tego leku jednocześnie z innymi lekami, które mogą obniżać ciśnienie, włącznie z lekami znieczulającymi i innymi antagonistami receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego.

#### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Tamsulosyna nie jest przeznaczona do stosowania u kobiet.

U mężczyzn, w krótko i długoterminowych badaniach klinicznych z tamsulosyną, obserwowano zaburzenia ejakulacji. Po wprowadzeniu tamsulosyny do obrotu zgłaszano przypadki zaburzeń ejakulacji, ejakulacji wstecznej i braku ejakulacji.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu tamsulosyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak powiadomić pacjentów o możliwości wystąpienia niewyraźnego widzenia, zawrotów głowy i omdleń.

#### 4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane sklasyfikowano wg częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów w tabeli poniżej.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b><u>Często</u> (&gt;1/100 do &lt;1/10)</b>	<b><u>Niezbyt często</u> (&gt;1/1 000 do &lt;1/100)</b>	<b><u>Rzadko</u> (&gt;1/10 000 do &lt;1/1 000)</b>	<b><u>Bardzo rzadko</u> (&lt;1/10 000)</b>	<b><u>Częstość nieznana</u> (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy (1,3%)	Bóle głowy	Omdlenia		
<b>Zaburzenia oka</b>					Niewyraźne widzenie*, zaburzenia widzenia*
<b>Zaburzenia serca</b>		Kołatanie serca			
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Hipotonia ortostatyczna			
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Nieżyt nosa			Krwawienie z nosa*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty			Suchość w jamie ustnej*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka, świąd, pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy	Zespół Stevensa-Johnsona	Rumień wielopostaciowy*, złuszczone zapalenie skóry*
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Zaburzenia wytrysku, wytrysk wsteczny, brak wytrysku			Priapizm	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Astenia			

\*Obserwacje po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano w trakcie operacji zaćmy i jaskry występowanie zespołu małej źrenicy, znanego jako śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS), związanego z leczeniem tamsulosyną (patrz również punkt 4.4).

Doniesienia porejestracyjne: oprócz działań niepożądanych wymienionych powyżej, odnotowano migotanie przedsionków, arytmie, tachykardię, duszność jako związanych ze stosowaniem tamsulosyny. Ponieważ doniesienia o powyższych działaniach pochodzą ze spontanicznych raportów porejestracyjnych z całego świata, częstość i rola tamsulosyny w ich występowaniu nie mogą być wiarygodnie zdefiniowane.

#### 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 działanie niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

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 chlorowodoru może hipotetycznie powodować ciężkie niedociśnienie, zawroty głowy i złe samopoczucie. Ciężkie objawy niedociśnienia obserwowano przy różnych poziomach przedawkowania.

### **Leczenie**

W przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego występującego po przedawkowaniu powinno być zapewnione wspomaganie układu krwionośnego.

Prawidłowe ciśnienie krwi oraz częstość akcji serca mogą zostać przywrócone przez położenie pacjenta. Jeśli to nie pomaga, należy podać płyny zwiększające objętość krwi krążącej i, w razie konieczności należy zastosować leki zwężające naczynia krwionośne.

Należy kontrolować czynność nerek i zastosować ogólne środki podtrzymujące. Dializa prawdopodobnie nie będzie skuteczna, gdyż tamsulosyna bardzo silnie wiąże się z białkami osocza.

W celu zmniejszenia wchłaniania z przewodu pokarmowego można prowokować wymioty. W przypadku zażycia dużych ilości produktu zaleca się płukanie żołądka z podawaniem węgla leczniczego oraz stosowanie osmotycznych środków przeczyszczających (np. siarczan sodu).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego.

Kod ATC: G04C A02.

Produkty stosowane wyłącznie w leczeniu chorób gruczołu krokowego.

#### Mechanizm działania:

Tamsulosyna jest wybiórczym, kompetencyjnym antagonistą postsynaptycznych receptorów adrenergicznych typu  $\alpha_1$ , a w szczególności podtypów  $\alpha_{1A}$  oraz  $\alpha_{1D}$ , powodującym rozkurcz mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego oraz cewki moczowej.

### Właściwości farmakodynamiczne:

Tamsulosyna zwiększa maksymalny przepływ cewkowy moczu. Zmniejsza niedrożność poprzez rozkurczenie mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego oraz cewki moczowej, tym samym zmniejszając objawy związane z oddawaniem moczu.

Ponadto zmniejsza objawy częstego oddawania moczu, w których powstaniu istotną rolę odgrywa niestabilność pęcherza moczowego.

Łagodzenie objawów związanych z napełnianiem oraz opróżnianiem pęcherza moczowego utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Znacząco opóźnia to potrzebę leczenia operacyjnego oraz cewnikowania.

Antagoniści receptorów adrenergicznych typu  $\alpha_1$  mogą obniżać ciśnienie tętnicze krwi poprzez zmniejszanie oporu obwodowego.

Podczas badań klinicznych tamsulosyny nie obserwowano jednak klinicznie istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

### Dzieci i młodzież

U dzieci z pęcherzem neuropatycznym przeprowadzono, metodą podwójnie ślepej próby z grupą placebo, randomizowane badanie kliniczne z różnymi dawkami leku. Grupę 161 dzieci (w wieku od 2 do 16 lat) losowo podzielono na grupy, którym podawano jedną z trzech dawek tamsulosyny (małą [0,001 do 0,002 mg/kg m.c.], średnią [0,002 do 0,004 mg/kg m.c.] i dużą [0,004 do 0,006 mg/kg m.c.]) lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym była liczba pacjentów, u których zmniejszyło się ciśnienie wyciekania moczu (ang. *leak point pressure, LPP*) do  $< 40$  cm H<sub>2</sub>O, określone na podstawie dwóch pomiarów 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.

Nie zaobserwowano odpowiedzi na żadną z dawek.

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Tamsulosyny chlorowodorek jest wchłaniany w jelitach i wykazuje prawie całkowitą dostępność biologiczną.

Wchłanianie tamsulosyny jest mniejsze, jeśli jest podawana wkrótce po posiłku. Aby zapewnić optymalne wchłanianie, produkt leczniczy Ranlosin, powinien być zażywany zawsze po tym samym posiłku.

Tamsulosyna wykazuje farmakokinetykę liniową.

Po zażyciu pojedynczej dawki produktu leczniczego Ranlosin po posiłku, maksymalne stężenie tamsulosyny w osoczu występuje po około 6 godzinach, natomiast w stanie równowagi osiąganym przed upływem 5 dnia wielokrotnego dawkowania, C<sub>max</sub> jest o około 2/3 większe niż jest to osiągnięte po pojedynczej dawce.

Pomimo, że, zaobserwowano to u pacjentów w podeszłym wieku, takich samych wartości należy się spodziewać również u młodych pacjentów.

Między pacjentami występują znaczne różnice stężeń tamsulosyny w osoczu, zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

U szczurów obserwowano bardzo małe pobudzenie mikrosomalnych enzymów wątroby przez tamsulosynę.

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

Żaden z metabolitów nie wykazuje większej aktywności niż substancja wyjściowa.

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

### Eliminacja

Tamsulosyna i jej metabolity są wydalane głównie z moczem, z czego 9% stanowi niezmieniona postać substancji czynnej.

Po podaniu pojedynczej dawki tamsulosyny po posiłku i u pacjentów w stanie równowagi, okres półtrwania wynosi odpowiednio około 10 i 13 godzin.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami nerek.

## **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Przeprowadzono badania toksyczności u myszy, szczurów i psów przy dawkowaniu pojedynczym i wielokrotnym.

Ponadto przeprowadzono badania toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, rakotwórczości u myszy i szczurów oraz genotoksyczności *in vivo* i *in vitro*.

Ogólny profil toksyczności przy dużych dawkach tamsulosyny zbiega się z działaniem farmakologicznym antagonistów receptorów adrenergicznych typu  $\alpha_1$ .

Przy bardzo dużych dawkach odnotowano zmiany zapisu EKG u psów. Istotność kliniczna tej odpowiedzi nie została stwierdzona. Tamsulosyna nie wykazała żadnych istotnych właściwości genotoksycznych.

Zaobserwowano zwiększoną częstotliwość występowania proliferacyjnych zmian gruczołów sutkowych u samic szczurów i myszy. Ten wynik badania, który jest prawdopodobnie wywołany przez hiperprolaktynemię i występował wyłącznie w przypadku stosowania dużych dawek, uznano za nieistotny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

*Zawartość kapsułki:*

Celuloza mikrokrystaliczna (PH101)

Magnezu stearynian

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Sodu wodorotlenek



Triacetyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk

*Korpus kapsulki:*

Żelatyna  
Żółcień pomarańczowa (E110)  
Czerwień koszenilowa (E124)  
Żółcień chinolinowa (E104)  
Błękit brylantowy FCF (E133)  
Tytanu dwutlenek (E171)

*Wieczko kapsulki:*

Żelatyna  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Błękit brylantowy FCF (E133)  
Azorubina (E122)  
Tytanu dwutlenek (E171)

*Tusz:*

Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Potasu wodorotlenek

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3. Okres ważności**

3 lata

## **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 1, 2, 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 lub 200 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.  
ul. Ostrzykowitzna 14A  
05-170 Zakroczym

Polska

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12878

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

04.05.2007 r./22.03.2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

22.09.2022