

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranlosin XR, 0,4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Żółte, powlekane, okrągłe (o średnicy 9 mm) tabletki z grawerem „04” na 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

Podanie doustne.

Jedna tabletki na dobę.

Ranlosin XR można przyjmować niezależnie od posiłku.

Tabletkę należy połknąć w całości i nie należy jej rozgryzać ani żuć, ponieważ zaburza to zdolność do stopniowego uwalniania substancji czynnej.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami nerek.

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

Dzieci i młodzież

Ranlosin XR nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Nie określono bezpieczeństwa ani 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 naczynioruchowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Niedociśnienie ortostatyczne w wywiadzie.
- 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 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 należy wykluczyć inne choroby mogące powodować objawy zbliżone do występujących w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (BPH).

Wskazane jest uprzednie przeprowadzenie badania „*per rectum*” oraz, jeśli zachodzi taka konieczność, oznaczenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (ang. *Prostate Specific Antigen – PSA*). Badania te powinny być okresowo powtarzane.

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 operacji usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry u niektórych pacjentów przyjmujących lub leczonych w przeszłości tamsulosyną zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intra-operative Floppy Iris Syndrome – IFIS*, odmiana zespołu małej źrenicy). IFIS może zwiększać ryzyko powikłań ze strony oka podczas wykonywania operacji i po operacji. Istnieją pojedyncze doniesienia o celowości odstawienia tamsulosyny na 1-2 tygodni przed zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry, ale korzyści wynikające z przerwania leczenia nie zostały ustalone.

Donoszono o występowaniu śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki również u pacjentów, którzy przerwali leczenie tamsulosyną na długo przed operacją usunięcia zaćmy.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tamsulosyną u pacjentów, u których planowana jest operacja usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry. Podczas kwalifikacji do zabiegu operacyjnego chirurdzy wykonujący zabieg i okuliści powinni zebrać wywiad, czy pacjenci przygotowani do operacji są lub byli leczeni tamsulosyną, w celu zabezpieczenia odpowiednich środków w razie wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki podczas operacji.

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

Tamsulosyny chlorowodorek należy stosować ostrożnie w połączeniu z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami cytochromu 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 zostały przeprowadzone tylko u dorosłych.

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

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

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, aby diazepam, propranolol, trichlorometiazyd, chlormadynon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid, symwastatyna ani warfaryna zmieniały stężenia wolnej frakcji tamsulosyny w osoczu. Podobnie, tamsulosyna nie zmienia stężeń w osoczu wolnych frakcji diazepam, 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.

Tamsulosyny chlorowodorek należy stosować ostrożnie w połączeniu z silnymi i umiarkowanie silnymi 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.

Jednoczesne podawanie innych antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

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 wytrysku nasienia. Po wprowadzeniu tamsulosyny do obrotu zgłaszano przypadki zaburzeń wytrysku nasienia, wstecznego wytrysku i braku wytrysku.

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 zawrotów głowy.

4.8. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbyt często (>1/1 000 do <1/100)	Rzadko (>1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (1,3%)	Bóle 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*, Złuszczające zapalenie skóry*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia wytrysku, w tym wytrysk wsteczny i brak wytrysku			Priapizm	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia			

*Obserwowane po dopuszczeniu tamsulosyny do obrotu.

Obserwowany podczas chirurgii zaćmy i chirurgicznego leczenia jaskry typ zespołu małej źrenicy, zwany śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tęczówki (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome - IFIS*), został zgłoszony w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku 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 działania 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 chlorowodorku może hipotetycznie powodować ciężkie niedociśnienie. Ciężkie objawy niedociśnienia obserwowano przy różnym stopniu przedawkowania.

Leczenie

W przypadku wystąpienia nagłego obniżenia ciśnienia w wyniku przedawkowania należy zapewnić pacjentowi odpowiednią opiekę, zwłaszcza w zakresie przywrócenia prawidłowej czynności układu sercowo-naczyniowego. Ciśnienie krwi oraz prawidłową akcją serca można przywrócić kładąc pacjenta na plecach. Jeśli jest to nieskuteczne, należy zastosować produkty zwiększające objętość krwi krążącej i, w razie konieczności, produkty zwężające naczynia krwionośne. Należy kontrolować czynność nerek i stosować leczenie objawowe. 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 przyjęcia dużych ilości produktu zaleca się płukanie żołądka oraz podawanie węgla leczniczego i stosowanie osmotycznych środków przeczyszczających, takich jak siarczany sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, antagoniści receptora α_1 -adrenergicznego.

Kod ATC: G04C A02.

Mechanizm działania:

Tamsulosyna jest wybiórczym, kompetencyjnym antagonistą postsynaptycznych receptorów adrenergicznych typu α_1 , a w szczególności podtypów α_{1A} oraz α_{1D} , powodującym rozkurcz mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego oraz cewki moczowej.

Działanie farmakodynamiczne:

Tamsulosyna zwiększa maksymalny przepływ cewkowy moczu. Zmniejsza zwężenie drogi odpływu moczu poprzez rozkurczenie mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego oraz cewki moczowej, tym samym zmniejszając objawy z opróżniania.

Tamsulosyna zmniejsza także objawy z napełniania, w których powstawaniu istotną rolę odgrywa niestabilność pęcherza moczowego.

Zmniejszenie objawów z napełniania i opróżniania utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Znacząco opóźnia to potrzebę leczenia operacyjnego oraz cewnikowania.

Leki będące antagonistami receptora α_1 adrenergicznego mogą zmniejszać 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 neurogennym przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo, z podwójnie ślełą próbą i ze zróżnicowanym dawkowaniem. 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 mc.], średnią [0,002 do 0,004 mg/kg mc.] i dużą [0,004 do 0,008 mg/kg mc.]) lub 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, w oparciu o dwukrotny pomiar w ciągu doby.

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

Formulacja tabletki o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Ranlosin XR zapewnia powolne uwalnianie tamsulosyny, dzięki czemu odpowiednie jej stężenie w osoczu, z małymi tylko wahaniami, utrzymuje się przez 24 godziny.

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

Pokarm o niskiej zawartości tłuszczu nie ma wpływu na szybkość wchłaniania i ilość wchłoniętego tamsulosyny chlorowodoru po jego przyjęciu w postaci tabletek 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 farmakokinetykę liniową.

Po przyjęciu na czczo jednorazowej dawki produktu leczniczego Ranlosin XR, maksymalne stężenie 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 leczniczego Ranlosin XR do przedłużonego uwalniania substancji czynnej, najmniejsze stężenia tamsulosyny w osoczu wynosi 40% wartości stężenia maksymalnego, zarówno po przyjęciu na czczo jak i po posiłku.

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

Dystrybucja

U ludzi tamsulosyna wiąże się z białkami osocza w około 99%, a 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 w zasadzie nie obserwowano pobudzenia enzymów mikrosomalnych wątroby.

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).

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 Ranlosin XR.

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Ranlosin XR, okres półtrwania tamsulosyny wynosił 19 godzin, a w stanie stacjonarnym – około 15 godzin.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Prowadzono badania toksyczności 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 α_1 .

Po zastosowaniu bardzo dużych dawek obserwowano zmiany zapisu EKG u psów. Nie stwierdzono istotności klinicznej tego efektu. Tamsulosyna nie wykazuje istotnych właściwości genotoksycznych.

Obserwowano zwiększenie częstości zmian proliferacyjnych gruczołów sutkowych u samic szczurów i myszy. Efekt ten, prawdopodobnie spowodowany hiperprolaktynemią, występował wyłącznie 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

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromelozę HPMC 2910

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 8000

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

Blistry PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30, 90 lub 120 tabletek 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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO