

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2022 0288
Разрешение №	62090 / 03-04-2023
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Урифенацин 6 mg/0,4 mg таблетки с изменено освобождаване  
 Urifenacin 6 mg/0.4 mg modified-release tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа слой от 6 mg солифенацинов сукцинат (solifenacin succinate), което съответства на 4,5 mg солифенацин (solifenacin), и слой от 0,4 mg тамсулозинов хидрохлорид (tamsulosin hydrochloride), което съответства на 0,37 mg тамсулозин (tamsulosin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване

Всяка таблетка е червена, филмирана, кръгла, с диаметър 9 mm, двойноизпъкнала, с гравирано обозначение „6 04“ от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерени до тежки симптоми на съхранение на урината (спешност, повишена честота на уриниране) и симптоми на нарушено изпразване на пикочния мехур, свързани с доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП), при мъже, които не се повлияват достатъчно добре от лечение с монотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

*Възрастни мъже, включително мъже в старческа възраст*

Една таблетка Урифенацин (6 mg/0,4 mg) приемана веднъж дневно перорално, със или без храна. Максималната дневна доза е една таблетка Урифенацин (6 mg/0,4 mg). Таблетката трябва да се погълне цяла, без да е нарушена целостта ѝ, без отхапване или дъвчене. Не разтрошавайте таблетката.

*Пациенти с бъбречно увреждане*

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на комбинацията солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучен. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Комбинацията солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс >30 ml/min). Пациентите с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤30 ml/min) трябва да се лекуват с повишено внимание и максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Урифенацин (6 mg/0,4 mg) (вж. точка 4.4).

*Пациенти с чернодробно увреждане*

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучен. Ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества обаче е добре известен (вж. точка 5.2). Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва при пациенти с леко чернодробно



увреждане (оценка по скалата на Child-Pugh  $\leq 7$ ). Пациентите с умерено чернодробно увреждане (оценка по скалата на Child-Pugh 7-9) трябва да се лекуват с повишено внимание и максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Урифенацин (6 mg/0,4 mg). При пациенти с тежко чернодробно увреждане (оценка по скалата на Child-Pugh  $>9$ ), приложението на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е противопоказано (вж. точка 4.3).

#### *Умерени и мощни инхибитори на цитохром P450 3A4*

Максималната дневна доза на Урифенацин трябва да се ограничи до една таблетка (6 mg/0,4 mg). Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с умерени или мощни инхибитори на CYP3A4, напр. верапамил, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, итраконазол (вж. точка 4.5).

#### *Педиатрична популация*

Няма съответни показания за употреба на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид при деца и юноши.

### **4.3 Противопоказания**

- Пациенти със свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Пациенти, подлежащи на хемодиализа (вж. точка 5.2);
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2);
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане, които са лекувани също с мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) 3A4, напр. кетоконазол (вж. точка 4.5);
- Пациенти с умерено чернодробно увреждане, които са лекувани също с мощен CYP3A4 инхибитор, напр. кетоконазол (вж. точка 4.5);
- Пациенти с тежки стомашно-чревни заболявания (включително токсичен мегаколон), миастения гравис или тесноъгълна глаукома и пациенти изложени на риск от такива заболявания;
- Пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с:

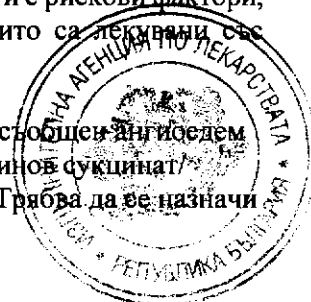
- тежко бъбречно увреждане;
- риск от ретенция на урина;
- стомашно-чревни обструктивни нарушения;
- риск от намален мотилитет на стомашно-чревния тракт;
- хиатална херния/гастроезофагеален рефлукс и/или такива пациенти, които приемат едновременно лекарствени продукти (като бифосфонати), които могат да предизвикат или обострят езофагит;
- вегетативна невропатия.

Пациентът трябва да бъде прегледан, за да се изключи наличието на други състояния, които могат да причинят симптоми подобни на доброкачествената хиперплазия на простатата.

Преди да се започне лечение със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид трябва да се направи оценка на другите причини за често уриниране (сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване). Ако е налична инфекция на уринарния тракт, трябва да се започне съответно антибактериално лечение.

Наблюдавани са удължаване на QT интервала и Torsade de Pointes при пациенти с рискови фактори, като вече наличен синдром на удължен QT интервал и хипокалиемия, които са лекувани със солифенацинов сукцинат.

При някои пациенти на лечение със солифенацинов сукцинат и тамсулозин е съобщен ангиоедем с обструкция на дихателните пътища. При развитие на ангиоедем, солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, трябва да се прекрати и да не се започва отново. Трябва да се назначи



подходящо лечение и/или мерки.

При някои пациенти на лечение със солифенацинов сукцинат са докладвани анафилактични реакции. При пациенти, които получават анафилактични реакции, лечението със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид трябва да се спре и да се назначи подходящо лечение и/или мерки.

Както и при другите  $\alpha_1$ -адренорецепторни антагонисти, по време на лечението с тамсулозин в отделни случаи може да се наблюдава понижаване на кръвното налягане, в следствие на което рядко може да настъпи синкоп. Пациентите, които започват лечение със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, трябва да бъдат предупредени да седнат или легнат при първите признаци на ортостатична хипотония (замаяност, слабост), докато симптомите отзвучат.

По време на операции на катаракта и глаукома при някои пациенти на лечение с тамсулозинов хидрохлорид, или които в миналото са били на такова лечение, е наблюдаван „Интраоперативен флопи ирис синдром“ (ИФИС, вариант на синдрома на малката зеница). ИФИС може да повиши риска от усложнения от страна на очите по време на или след операцията. Следователно, не се препоръчва започване на лечение със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, при пациенти, за които е планирана операция на катаракта или глаукома. Счита се, че прекратяването на лечението със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид 1-2 седмици преди операция на катаракта или глаукома би могло да помогне, но ползата от прекратяването на лечението все още не е установена. По време на предоперативната оценка хирурзите и офталмологичните екипи трябва да вземат предвид дали пациентите, планивани за операция на катаракта или глаукома, се лекуват или са били лекувани със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, за да се подсигурят съответни мерки, които да се предприемат за справяне с ИФИС по време на операцията.

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с умерени и мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5) и не трябва да се прилага в комбинация със силни инхибитори на CYP3A4, напр. кетоназол, при пациенти, които са с CYP2D6 фенотип на слаби метаболитатори или използват мощни инхибитори на CYP2D6, напр. пароксетин.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

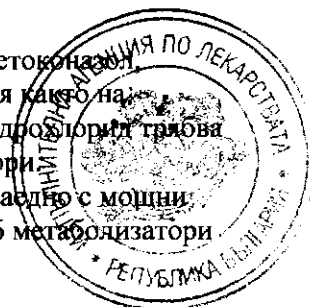
Едновременното приложение с други лекарствени продукти с антихолинергични свойства може да доведе до засилени терапевтични ефекти и нежелани реакции. Трябва да мине период от около една седмица след спиране на лечението със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид преди да се започне друго антихолинергично лечение. Лечебният ефект на солифенацин може да се понижи при едновременно приложение на агонисти на холинергичните рецептори.

##### *Взаимодействия с CYP3A4 и CYP2D6 инхибитори*

Едновременното приложение на солифенацин с кетоназол (мощен CYP3A4 инхибитор) (200 mg/дневно) води до 1,4- и 2,0-кратно повишение на  $C_{max}$  и на площта под кривата (AUC) на солифенацин, докато кетоназол в доза 400 mg/дневно води до 1,5- и 2,8-кратно повишение на  $C_{max}$  и на AUC на солифенацин.

Едновременното приложение на тамсулозин с кетоназол в доза 400 mg/ден води до 2,2- и 2,8-кратно повишение на  $C_{max}$  и на AUC на тамсулозин, съответно.

Тъй като едновременното приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 като кетоназол, ритонавир, нелфинавир и итраконазол, може да доведе до повишена експозиция както на солифенацин, така и на тамсулозин, солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с мощни CYP3A4 инхибитори. Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не трябва да се прилага заедно с мощни CYP3A4 инхибитори при пациенти, които са също с фенотип на слаби CYP2D6 метаболитатори



или вече използват мощни CYP2D6 инхибитори.

Едновременното приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид с верапамил (умерен CYP3A4 инхибитор) води до приблизително 2,2-кратно повишение на  $C_{max}$  и AUC на тамсулозин и приблизително 1,6-кратно повишение на  $C_{max}$  и AUC на солифенацин. Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A4.

Едновременното приложение на тамсулозин със слабия CYP3A4 инхибитор циметидин (400 mg на всеки 6 часа) води до 1,44-кратно повишение на AUC на тамсулозин, докато  $C_{max}$  не се променя значително. Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, може да се използва със слаби CYP3A4 инхибитори.

Едновременното приложение на тамсулозин с мощния CYP2D6 инхибитор пароксетин (20 mg/дневно) води до повишение на  $C_{max}$  и AUC на тамсулозин съответно 1,3 и 1,6 пъти. Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва с CYP2D6 инхибитори.

Ефектът на ензимна индукция върху фармакокинетиката на солифенацин и тамсулозин не е проучван. Тъй като солифенацин и тамсулозин се метаболизират от CYP3A4, възможни са фармакокинетични взаимодействия с CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин), които могат да понижат плазмената концентрация на солифенацин и тамсулозин.

#### Други взаимодействия

Следните твърдения отразяват наличната информация за отделните активни вещества.

#### Солифенацин

- Солифенацин може да редуцира ефекта на лекарствени продукти, които стимулират моториката на стомашно-чревния тракт, като метоклопрамид и цизаприд.
- *In vitro* проучвания със солифенацин показват, че при терапевтични концентрации, солифенацин не инхибира CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Затова не се очакват взаимодействия между солифенацин и лекарства, метаболизирани от тези CYP ензими.
- Приемът на солифенацин не променя фармакокинетиката на R-варфарин или S-варфарин, нито ефекта им върху протромбиновото време.
- Приемът на солифенацин не влияе върху фармакокинетиката на дигоксин.

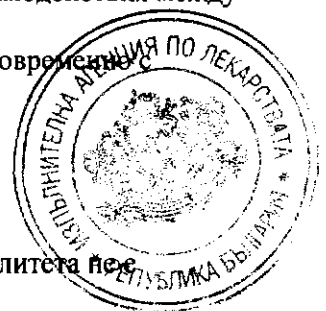
#### Тамсулозин

- Едновременното приложение с други  $\alpha_1$  адренорецепторни антагонисти може да доведе до хипотензивни ефекти.
- При проучвания *in vitro* е установено, че свободната фракция на тамсулозин в плазмата при хора не се променя от диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастатин или варфарин. Тамсулозин не променя свободната фракция на диазепам, пропранолол, трихлорметиазид или хлормадион. Диклофенак и варфарин обаче могат да засилят степента на елиминиране на тамсулозин.
- Едновременното приложение с фуросемид води до спадане на плазмените нива на тамсулозин, но, тъй като нивата остават в нормалните граници, съвместното приложение е приемливо.
- *In vitro* проучвания с тамсулозин показват, че при терапевтични концентрации, тамсулозин не инхибира CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Затова не се очакват взаимодействия между тамсулозин и лекарства, метаболизирани от тези CYP ензими.
- Не са наблюдавани взаимодействия, когато тамсулозин се прилага едновременно с ателолол, еналаприл или теофилин.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Фертилитет

Ефектът на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид върху фертилитета не е



установен. Проучванията върху животни със солифенацин или тамсулозин не показват вредни ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие (вж. точка 5.3).

В краткосрочни и дългосрочни клинични проучвания с тамсулозин са наблюдавани нарушения на еякулацията. През периода след разрешението за употреба са съобщавани случаи на нарушения на еякулацията, ретроградна еякулация и невъзможност за еякулация.

#### *Бременност и кърмене*

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е показан за употреба при жени.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани за възможната поява на замаяване, замъглено зрение, умора и не често сънливост, които могат да повлияят негативно върху способността за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### *Резюме на профила на безопасност*

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да причини антихолинергични нежелани реакции, като цяло от лека до умерена тежест. Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на клиничните проучвания, проведени за разработване на комбинацията 6 mg солифенацинов сукцинат/ 0,4 mg тамсулозинов хидрохлорид, са сухота в устата (9,5%), последвана от запек (3,2%) и диспепсия (включително коремна болка; 2,4%). Други често срещани нежелани реакции са замаяност (включително световъртеж; 1,4%), замъглено зрение (1,2 %), умора (1,2%) и нарушения в еякулацията (включително ретроградна еякулация; 1,5%). Най-сериозната нежелана реакция, която е наблюдавана по време на лечение със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид в клинични проучвания е остра ретенция на урина (0,3%, нечести).

##### *Списък на нежеланите реакции в табличен вид*

Колоната „Честота за солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид“ на таблицата по-долу отразява нежеланите лекарствени реакции, които са наблюдавани по време на двойно слепи клинични проучвания, провеждани за разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид (основани на съобщения за свързани с лечението нежелани реакции, които са съобщени от поне двама пациенти и са настъпили с честота по-висока от тази при плацебо в двойно слепите проучвания).

Колоните „честота за солифенацин“ и „честота за тамсулозин“ отразяват нежелани лекарствени реакции (НЛР), съобщавани по-рано във връзка с един от отделните компоненти, които могат да възникнат и при прием на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид (някои от тях не са наблюдавани по време на програмата за клинично разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид).

Честотата на нежеланите реакции се определя, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо - Органен Клас (СОК)/Предпочитан термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид	Честота на НЛР, наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg and 10 mg <sup>#</sup>	Тамсулозин 0,4 mg <sup>#</sup>



<b>Инфекции и инфестации</b>			
Инфекции на уринарния тракт		Нечести	
Цистит		Нечести	
<b>Нарушения на имунната система</b>			
Анафилактични реакции		С неизвестна честота*	
<b>Нарушение на метаболизма и храненето</b>			
Намален апетит		С неизвестна честота*	
Хиперкалиемия		С неизвестна честота*	
<b>Психични нарушения</b>			
Халюцинации		Много редки*	
Състояние на обърканост		Много редки*	
Делириум		С неизвестна честота*	
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Замаяност	Чести	Редки*	Чести
Сомнолентност		Нечести	
Дисгеузия		Нечести	
Главоболие		Редки*	Нечести
Синкоп			Редки
<b>Нарушения на очите</b>			
Замъглено зрение	Чести	Чести	С неизвестна честота*
Интраоперативен Флопи Ирис Синдром (ИФИС)			С неизвестна честота**
Сухота в очите		Нечести	
Глаукома		С неизвестна честота*	
Зрителни нарушения			С неизвестна честота*
<b>Сърдечни нарушения</b>			
Палпитации		С неизвестна честота*	Нечести
Torsade de Pointes		С неизвестна честота*	
Удължаване на QT интервала в електрокардиограмата		С неизвестна честота*	
Предсърдно мъждене		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Аритмия			С неизвестна честота*
Тахикардия		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
<b>Съдови нарушения</b>			
Ортостатична хипотония			
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
Ринит			
Сухота в носа		Нечести	



Диспнея			С неизвестна честота*
Дисфония		С неизвестна честота*	
Епистаксис			С неизвестна честота*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
Сухота в устата	Чести	Много чести	
Диспепсия	Чести	Чести	
Констипация	Чести	Чести	Нечести
Гадене		Чести	Нечести
Коремна болка		Чести	
Гастроезофагеална рефлуксна болест		Нечести	
Диария			Нечести
Сухота в гърлото		Нечести	
Повръщане		Редки*	Нечести
Непроходимост на колона		Редки	
Запушване на червата от фекалии		Редки	
Илеус		С неизвестна честота*	
Коремен дискомфорт		С неизвестна честота*	
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			
Чернодробно нарушение		С неизвестна честота*	
Абнормни изследвания на чернодробната функция		С неизвестна честота*	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
Пруритус	Нечести	Редки*	Нечести
Суха кожа		Нечести	
Обрив		Редки*	Нечести
Уртикария		Много редки*	Нечести
Ангиоедем		Много редки*	Рядко
Синдром на Stevens-Johnson			Много редки
Еритема мултиформе		Много редки*	С неизвестна честота*
Ексфолиативен дерматит		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
Мускулна слабост		С неизвестна честота*	
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
Ретенция на урина***	Нечести	Редки	
Затруднения при микция		Нечести	
Бъбречно увреждане		С неизвестна честота*	
<b>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</b>			





Нарушения в еякулацията, включително ретроградна еякулация и невъзможност за еякулация	Чести		Чести
Приапизъм			Много редки
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
Умора	Чести	Нечести	
Периферни отоци		Нечести	
Астения			Нечести

#: НЛР от солифенацин и тамсулозин, включени в тази таблица, са НЛР, описани в кратките характеристики на двата продукта.

\*: от съобщения в постмаркетинговия период. Тъй като тези спонтанно съобщени събития са от постмаркетинговия опит в световен мащаб, честотата на реакциите и ролята на солифенацин или тамсулозин и тяхната причинна връзка не могат да бъдат надеждно определени.

\*\* : от постмаркетинговия период, наблюдавани по време на операция на катаракта и глаукома.

\*\*\*: вж. точка 4.4.

#### *Безопасност при продължителна употреба на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид*

Профилът на нежеланите реакции, наблюдаван при лечение с продължителност до 1 година, е подобен на този, наблюдаван при 12-седмичните проучвания. Комбинацията от солифенацинов сукцинат и тамсулозинов хидрохлорид се понася добре и продължителната му употреба не се свързва със специфични нежелани реакции.

#### *Описание на определени нежелани реакции*

За ретенция на урина вижте точка 4.4.

#### *Старческа възраст*

Терапевтичното показание на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, умерени до тежки симптоми на съхранение на урината (спешност, повишена честота на уриниране) и симптоми на нарушено изпразване на пикочния мехур, свързани с доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП), е заболяване, засягащо мъже в старческа възраст. Клиничното разработване на комбинацията солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е направено при пациенти на възраст от 45 до 91 години, като средната възраст е 65 години. Нежеланите реакции в популацията в старческа възраст са подобни на тези при по-младата популация.

#### *Съобщаване на подозирани нежелани реакции*

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдение на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелани реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

#### *Симптоми*

Предозирането с комбинация от солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид потенциално може да доведе до тежки антихолинергични ефекти и остра хипотензия. Най-високата доза, приета случайно по време на клинично проучване, съответства на 126 mg солифенацинов сукцинат и 5,6 mg тамсулозинов хидрохлорид. Тази доза се понася добре, като



единственото докладвано нежелано събитие е лека сухота в устата в продължение на 16 дни.

#### *Лечение*

В случай на предозиране със солифенацин и тамсулозин на пациента трябва да се даде активен въглен. Стомашна промивка е целесъобразна, ако се направи в рамките на 1 час, но не трябва да се предизвиква повръщане.

Както и при другите антихолинергични средства, симптомите на предозиране, породени от активното вещество солифенацин, може да се лекуват по следния начин:

- Тежки централни антихолинергични ефекти като халюцинации или силно изразена възбуда: прилага се физостигмин или карбахол.
- Конвулсии или силно изразена възбуда: лечение с бензодиазепини.
- Дихателна недостатъчност: прави се изкуствено дишане.
- Тахикардия: лекува се симптоматично, ако е необходимо. Бета-блокери трябва да се използват с повишено внимание, тъй като едновременното предозиране с тамсулозин може потенциално да предизвика тежка хипотония.
- Ретенция на урина: прави се катетризация.

Както и при другите антиму斯卡ринови средства, в случай на предозиране, трябва да се обърне специално внимание на пациенти с известен риск от удължаване на QT-интервала (напр. хипокалиемия, брадикардия и едновременно приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала) и при такива със съпътстващи сърдечни заболявания (т.е. исхемия на миокарда, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност).

Острата хипотония, която може да настъпи след предозиране поради съставката тамсулозин, трябва да се лекува симптоматично. Малко вероятно е хемодиализата да бъде полезна, тъй като тамсулозин е свързан във висока степен с плазмените протеини.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: алфа-адренорецепторни антагонисти, АТС код: G04CA53

#### *Механизъм на действие*

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е комбинирана таблетка с фиксирани дози, съдържаща две активни вещества - солифенацин и тамсулозин. Тези лекарства са независими и с допълващи се механизми на действие по отношение на лечението на симптоми на долните пикочни пътища (СДПП), свързани с ДХП със симптоми на съхранение.

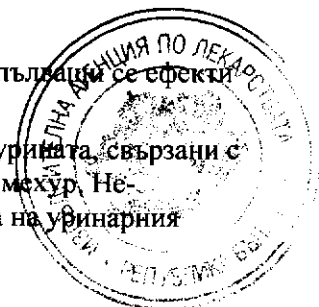
Солифенацин е конкурентен и селективен антагонист на мускариновите рецептори и няма значим афинитет към различни други изпитвани рецептори, ензими и йонни канали. Солифенацин има най-висок афинитет към мускариновите M<sub>3</sub>-рецептори, следвани от мускариновите M<sub>1</sub>- и M<sub>2</sub>-рецептори.

Тамсулозин е алфа<sub>1</sub>-адренорецепторен (AR) антагонист. Той се свързва селективно и конкурентивно с постсинаптичните алфа<sub>1</sub>-адренорецептори, по-специално с подтип алфа<sub>1A</sub> и алфа<sub>1D</sub>, и е мощен антагонист в тъканите на долните пикочни пътища.

#### *Фармакодинамични ефекти*

Таблетките Урифенацин се състоят от две активни вещества с независими и допълващи се ефекти при СДПП, свързани с ДХП, със симптоми на съхранение:

- Солифенацин подобрява функционалните проблеми в съхранението на урината, свързани с не-невронално освободен ацетилхолин, активиращ M<sub>3</sub> рецепторите в пикочния мехур. Не-невронално освободеният ацетилхолин изостря сензорните функции на епитела на уринарния тракт и се проявява като неотложност на уринирането и често уриниране.



- Тамсулозин подобрява симптомите на изпразване на пикочния мехур (повишава максималната скорост на уриниране), чрез облекчаване на обструкцията посредством отпускане на гладката мускулатура на простатата, шийката на пикочния мехур и уретрата. Той също така подобрява симптомите на съхранение на урината.

#### *Клинична ефикасност и безопасност*

Ефикасността е доказана в пилотно проучване фаза 3 при пациенти със СДПП, свързани с ДХП със симптоми на изпразване (обструктивни) и поне следното ниво на симптоми на съхранение (иритативни):  $\geq 8$  микции/24 часа и  $\geq 2$  епизода на неотложност/24 часа.

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид показва статистически значимо подобрение спрямо изходното ниво до края на проучването в сравнение с плацебо по отношение и на двете първични крайни точки - общата оценка по международната скала за оценка на простатните симптоми (International Prostate Symptom Score, IPSS) и общата оценка относно неотложността и честотата (Total Urgency and Frequency Score, TUFS) и по отношение на вторичните крайни точки неотложност, честотата на уриниране, среден отделен обем на уриниране, никтурия, IPSS субскор за изпразване (IPSS voiding sub-score), IPSS субскор за съхранение (IPSS storage sub-score), IPSS за качество на живот (IPSS quality of life), скор на проблемите във въпросника за свръхактивен пикочен мехур (Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) Brother score) и OAB-q скор относно свързаното със здравето качество на живот (OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL) score), включително всички видове субскор (за преодоляване на трудностите, тревога, сън и социален).

Солифенацин сукцинат/тамсулозин хидрохлорид показва по-добро в сравнение с тамсулозин OCAS (Орално Контролирана Абсорбционна Система) подобрение на Total Urgency and Frequency Score, както и по отношение на честотата на уриниране, среден отделен обем за едно уриниране и по отношение на IPSS субскора за съхранение. Това се придружава от значими подобрения в общия скор на IPSS QoL и в общия скор на OAB-Q HRQoL включително всички видове субскор. Освен това, солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, както се очаква, е не по-малко ефикасен от тамсулозин OCAS по отношение на общия IPSS ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

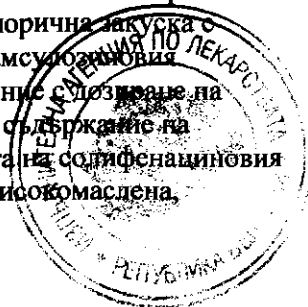
Информацията по-долу представя фармакокинетичните параметри след многократно дозиране на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид.

Проучване на относителна бионаличност при многократно дозиране показва, че прилагането на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид води до експозиция, сравнима с тази при съвместното прилагане на отделните таблетки солифенацин и тамсулозин OCAS в същата доза.

### *Абсорбция*

След многократно дозиране на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид  $t_{max}$  на солифенацин варира между 4,27 часа и 4,76 часа в различните проучвания;  $t_{max}$  на тамсулозин варира между 3,47 часа и 5,65 часа. Съответните стойности на  $C_{max}$  за солифенацин варират между 26,5 ng/ml и 32,0 ng/ml, докато  $C_{max}$  на тамсулозин варира между 6,56 ng/ml и 13,3 ng/ml. Стойностите на AUC на солифенацин варират между 528 ng.h/ml и 601 ng.h/ml, а на тамсулозин – между 97,1 ng.h/ml и 222 ng.h/ml. Абсолютната бионаличност на солифенацин е приблизително 90%, докато за тамсулозин се очаква да се абсорбират 70% до 79%.

Проведено е проучване на ефекта на храната при еднократна доза солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, приет на гладно, след бедна на мазнини ниско калорийна закуска и след богата на мазнини високо калорийна закуска. След висококалорична закуска с високо съдържание на мазнини е наблюдавано 54% увеличение на  $C_{max}$  за тамсулозиновия компонент на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид в сравнение с дозиране на гладно, докато AUC се увеличава с 33%. Нискокалоричната закуска с ниско съдържание на мазнини не повлиява фармакокинетиката на тамсулозин. Фармакокинетиката на солифенациновия компонент не се повлиява нито от нискомаслена, нискокалорична, нито от високомаслена,



висококалорична закуска.

Едновременното приложение на солифенацин и тамсулозин OCAS води до 1,19-кратно увеличение на  $C_{max}$  и 1,24-кратно увеличение в AUC на тамсулозин в сравнение с AUC на таблетките тамсулозин OCAS, приложени самостоятелно. Няма данни за ефект на тамсулозин по отношение на фармакокинетиката на солифенацин.

#### *Елиминиране*

След еднократно приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид  $t_{1/2}$  на солифенацин варира от 49,5 часа до 53,0 часа, а на тамсулозин - от 12,8 часа до 14,0 часа. Многократното дозиране на верапамил 240 mg веднъж дневно приложен едновременно със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, води до 60% увеличение на  $C_{max}$  и 63% увеличение на AUC за солифенацин, докато за тамсулозин  $C_{max}$  се повишава до 115%, а AUC - до 122%. Промените в  $C_{max}$  и AUC не се считат за клинично значими.

Популационен фармакокинетичен анализ на данните от фаза 3 показва, че интраиндивидуалната вариабилност на фармакокинетиката на тамсулозин е свързана с разлики във възрастта, ръста и плазмените концентрации на  $\alpha_1$ -киселия гликопротеин. Покачването на възрастта и  $\alpha_1$ -киселия гликопротеин се свързва с увеличаване на AUC, докато повишението на ръста се свързва с намаляване на AUC. Същите фактори водят до подобни промени във фармакокинетиката на солифенацин. В допълнение, повишението на гама-глутамил трансептидазата се свързва с високи стойности на AUC. Тези промени в AUC не се считат за клинично значими.

Информацията за отделните активни вещества, използвани като отделни продукти, завършва фармакокинетичните свойства на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид:

#### Солифенацин

##### *Абсорбция*

За таблетки солифенацин  $t_{max}$  не зависи от дозата и настъпва 3 до 8 часа след многократно дозиране.  $C_{max}$  и AUC нарастват пропорционално на дозата между 5 и 40 mg. Абсолютната бионаличност е приблизително около 90%.

##### *Разпределение*

Привидният обем на разпределение на солифенацин след интравенозно приложение е приблизително 600 l. Приблизително 98% от солифенацин е свързан с плазмените протеини, главно с  $\alpha_1$ -киселия гликопротеин.

##### *Биотрансформация*

Солифенацин има слаб ефект на първо преминаване, като се метаболизира бавно. Солифенацин се метаболизира екстензивно в черния дроб, главно от CYP3A4. Освен това съществуват и алтернативни метаболитни пътища, които може да допринесат за метаболизирането на солифенацин. Системният клирънс на солифенацин е около 9,5 l/h. След перорален прием, в плазмата, освен солифенацин, са идентифицирани един фармакологично активен (4R-хидрокси солифенацин) и три неактивни метаболита (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-хидрокси-N-оксид на солифенацин).

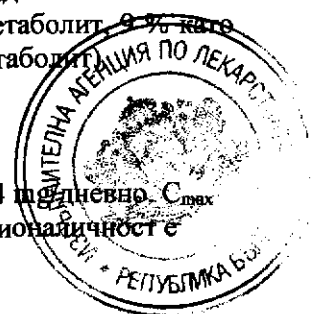
##### *Елиминиране*

След еднократно приложение на 10 mg [ $C^{14}$  белязан]-солифенацин около 70% от радиоактивността е открита в урината, а 23% във фекалиите за 26 дни. В урината около 11 % от радиоактивността се възстановява като непроменено активно вещество; около 18% като N-оксид метаболит, 9% като 4R-хидрокси-N-оксид метаболит и 8% като 4R-хидрокси метаболит (активен метаболит).

#### Тамсулозин

##### *Абсорбция*

За тамсулозин OCAS,  $t_{max}$  настъпва 4 до 6 часа след многократно дозиране на 0,4 mg дневно.  $C_{max}$  и AUC нарастват пропорционално на дозата между 0,4 и 1,2 mg. Абсолютната бионаличност е



оценена на приблизително 57%.

#### *Разпределение*

Обемът на разпределение на тамсулозин след интравенозно приложение е около 16 l. Приблизително 99% от тамсулозин се свързва с плазмените протеини, главно с  $\alpha_1$ -киселия гликопротеин.

#### *Биотрансформация*

Тамсулозин има слаб ефект на първо преминаване, тъй като се метаболизира бавно. Тамсулозин се метаболизира екстензивно в черния дроб, главно от CYP3A4 и CYP2D6. Системният клирънс на тамсулозин е около 2,9 l/h. По-голямата част от тамсулозин се намира в плазмата под формата на непроменено активно вещество.

Нито един от метаболитите не е по-активен от изходното съединение.

#### *Елиминиране*

В рамките на 1 седмица след еднократна доза от 0,2 mg [ $C^{14}$  белязан] тамсулозин, около 76% от радиоактивността се екскретира в урината, а 21% във фекалиите. В урината, приблизително 9% от радиоактивността се възстановява като непроменен тамсулозин; около 16% като сулфат на о-детилиран тамсулозин, а 8% като о-етоксифенокси оцетна киселина.

### **Характеристики при специфични групи пациенти**

#### *Старческа възраст*

При клинично-фармакологичните и биофармацевтичните проучвания, възрастта на участниците варира между 19 и 79 години. След прилагане на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид най-високите средни стойности на експозиция са установени при лица в старческа възраст, въпреки че има почти цялостно припокриване с индивидуалните стойности при по-млади лица. Това се потвърждава от популационния фармакокинетичен анализ на фаза 2 и 3 данните. Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва при пациенти в старческа възраст.

#### *Бъбречно увреждане*

##### Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, но трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучвана при пациенти с бъбречно увреждане.

Следните твърдения отразяват наличната информация за отделните компоненти по отношение на бъбречното увреждане.

#### Солифенацин

AUC и  $C_{max}$  на солифенацин при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане не са значимо по-различни от тези, установени при здрави доброволци. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min) експозицията на солифенацин е значително по-висока от тази при контролите, с увеличение на  $C_{max}$  от около 30%, на AUC с повече от 100% и  $t_{1/2}$  с повече от 60%. Наблюдава се статистически значима връзка между креатининовия клирънс и клирънса на солифенацин.

Не е проучвана фармакокинетиката при пациенти, подлежащи на хемодиализа.

#### Тамсулозин

Сравнена е фармакокинетиката на тамсулозин при 6 лица с леко до умерено ( $30 \leq CrCl < 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) или тежко ( $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) бъбречно увреждане и 6 здрави лица ( $CrCl > 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Макар че се наблюдава промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин в резултат на променено свързване с  $\alpha_1$ -киселия гликопротеин, несвързаната (активна) концентрация на тамсулозинов хидрохлорид, както и присъщият клирънс остават



относително постоянни. Не са проучвани пациенти с бъбречно заболяване в краен стадий (CrCl <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Чернодробна недостатъчност

##### Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, но е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане. Следните твърдения отразяват наличната информация за отделните компоненти по отношение на чернодробното увреждане.

##### Солифенацин

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (оценка по скалата на Child-Pugh от 7 до 9) C<sub>max</sub> не се повлиява, AUC се увеличава с 60%, а t<sub>1/2</sub> се удвоява. Фармакокинетиката на солифенацин при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е проучена.

##### Тамсулозин

Фармакокинетиката на тамсулозин е сравнена при 8 лица с умерено чернодробно увреждане (оценка по скалата на Child-Pugh от 7 до 9) и 8 здрави лица. Макар че се наблюдава промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин, в резултат на променено свързване с α<sub>1</sub>-киселия гликопротеин, несвързаната (активна) концентрация на тамсулозин не се променя значимо, като се наблюдава само умерена (32%) промяна в присъщия клирънс на несвързания тамсулозин. Тамсулозин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са провеждани неклинични проучвания със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид. Солифенацин и тамсулозин са оценявани обстойно като отделни съставки в токсикологични проучвания с животни и находките са в съответствие с известните фармакологични действия. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, фертилитет, токсичност за развитието на ембриона и плода, генотоксичност и канцерогенен потенциал или синергизъм по отношение на нежеланите реакции, когато се комбинират солифенацин и тамсулозин.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Слой с тамсулозин - модифициран слой за освобождаване

Целулоза, микрокристална

Макрогол, с висока молекулна маса

Макрогол

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Магнезиев стеарат

#### Слой солифенацин – слой с незабавно освобождаване

Калциев хидрогенфосфат

Силифицирана микрокристална целулоза

Хидроксипропилцелулоза, частично заместена

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза



Макрогол  
Червен железен оксид (E172)

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

#### **6.3 Срок на годност**

27 месеца

#### **6.4 Специални условия за съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PA/Aluminium/PVC/ Алуминиев блистер във външна картонена кутия, съдържащ 10, 30, 60 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специално предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Софарма АД  
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София  
България

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. номер:

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Януари 2023

