

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230173
Разрешение №	67385 / 16-01-2024
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мингерлан 6 mg/0,4 mg таблетки с изменено освобождаване
Mingerlan 6 mg/0,4 mg modified-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 6 mg солифенацинов сукцинат (*solifenacin succinate*), съответстващ на 4,5 mg солифенацин (*solifenacin*) и 0,4 mg тамсулозинов хидрохлорид (*tamsulosin hydrochloride*), съответстващ на 0,37 mg тамсулозин (*tamsulosin*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване

Всяка таблетка е червена, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с диаметър приблизително 9 mm и с вдлъбнато релефно означение "T7S" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерени до тежки симптоми на съхранение (неотложност, повишена честота на уриниране) и симптоми на изпразване, свързани с доброкачествена хиперплазия на простатата (ДПХ) при мъже, които отговарят неадекватно на лечение с монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни мъже, включително хора в старческа възраст

Една таблетка Мингерлан (6 mg/0,4 mg) веднъж дневно, приемана през устата със или без храна. Максималната дневна доза е една таблетка Мингерлан (6 mg/0,4 mg).

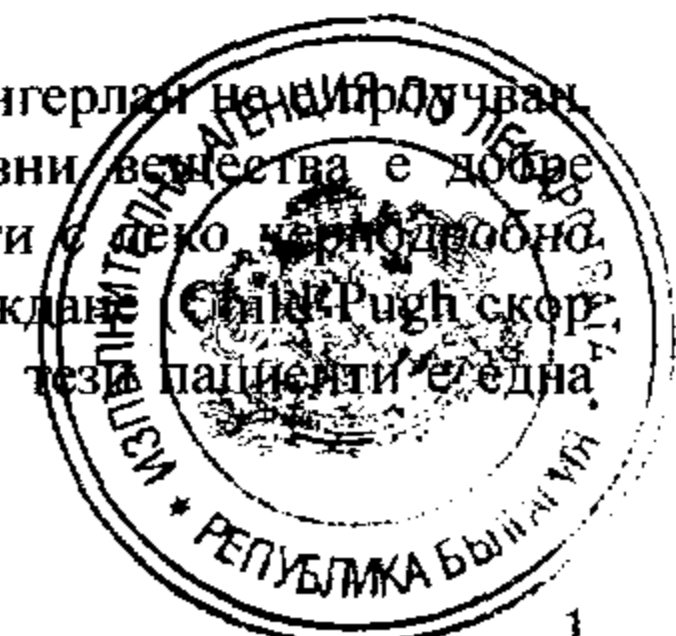
Специални популации

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на Мингерлан не е проучван. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Мингерлан може да се използва при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 mL/min). Пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 mL/min) трябва да се лекуват с внимание, а максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Мингерлан (6 mg/0,4 mg) (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на Мингерлан не е проучван. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Мингерлан може да се използва при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор ≤ 7). Пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh скор 7-9) трябва да се лекуват с внимание, а максималната дневна доза при тези пациенти е една



таблетка Мингерлан (6 mg/0,4 mg). При пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор > 9), приложението на Мингерлан е противопоказано (вж. точка 4.3).

Умерени и мощни инхибитори на цитохром P450 3A4

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

Педиатрична популация

Няма съответни показания за употреба на Мингерлан при деца и юноши.

Начин на приложение

Таблетката трябва да се поглъща цяла, непокътната, без да се отхапва или дъвче. Не разтрошавайте таблетката.

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 с мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) 3A4, напр. кетоназол (вж. точка 4.5),
- Пациенти с умерено чернодробно увреждане, които са лекувани също с мощен CYP3A4 инхибитор, напр. кетоназол (вж. точка 4.5),
- Пациенти с тежки стомашно-чревни заболявания (включително токсичен мегаколон), миастения гравис или тясноъгълна глаукома и пациенти с 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 внимание при пациенти с:

- тежко бъбречно увреждане,
- риск от задържане на урина,
- стомашно-чревна обструктивно заболяване,
- риск от намален стомашно-чревен мотилитет,
- 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 може да причинят подобни симптоми като доброкачествена хиперплазия на простатата.

Преди да се започне лечение със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, трябва да се преценят 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 на солифенацинов сукцинат и тамсулозин е съобщено за обостряне с обструкция на дихателните пътища. Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид



трябва да се спре и да не се започва отново. Трябва да се назначи подходящо лечение и/или мерки.

Съобщава се за анафилактична реакция при някои пациенти на лечение със солифенацинов сукцинат. При пациенти, които развият анафилактични реакции, солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид трябва да се преустанови и да се предприеме подходящо лечение и/или мерки.

Както при другите алфа₁-адренорецепторни антагонисти, в отделни случаи може да настъпи понижаване на кръвното налягане по време на лечение с тамсулозин, вследствие на което рядко може да настъпи синкоп. При първите признаци на ортостатична хипотония (замаяност, слабост) пациентите, започващи лечение със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, трябва да бъдат предупредени да седнат или легнат, докато отзвучат симптомите.

По време на операции за катаракта и глаукома при някои пациенти, които са или са били на лечение с тамсулозинов хидрохлорид, е наблюдаван „Интраоперативен Флопи Ирис Синдром“ (ИФИС, вариант на синдром на малка зеница). ИФИС може да повиши риска от очни усложнения по време на и след операцията. Следователно, не се препоръчва започване на терапия със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид при пациенти, за които е запланувана операция на катаракта или глаукома. Счита се, че прекратяването на лечението със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид 1-2 седмици преди операцията на катаракта или глаукома би могло да помогне, но ползата от спиране на терапията все още не е установена. По време на предоперативната оценка хирургите и офталмологичните екипи трябва да уточнят дали пациентите, подлежащи на операция на катаракта или глаукома, са на лечение или са били лекувани със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, за да се е сигурно, че ще се предприемат адекватни мерки за предотвратяване на ИФИС по време на операцията.

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

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

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 има интервал от около една седмица след спиране на лечението със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, преди започване на лечение с друго антихолинергично средство. Терапевтичният ефект на солифенацин може да се понижи при едновременно прилагане 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 повишаване на C_{max} и площта под кривата (AUC) на солифенацин, докато кетоназол в доза от 400 mg/ден е води до 1,5- и 2,8-кратно повишаване на C_{max} и AUC на солифенацин.

Едновременното приложение на тамсулозин с кетоназол в доза от 400 mg/дневно води до 2,2- и 2,8-кратно увеличение на C_{max} и AUC на тамсулозин.



Тъй като едновременното приложение с мощни инхибитори на CYP3A4, като кетоконазол, 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 внимание в комбинация с мощни CYP3A4 инхибитори.

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не трябва да се прилага заедно с мощни CYP3A4 инхибитори при пациенти, които също са с фенотип на слаб метаболитатор на CYP2D6 или вече използват мощни CYP2D6 инхибитори.

Едновременното приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид с верапамил (умерен инхибитор на CYP3A4) води до приблизително 2,2-кратно повишаване на C_{max} и AUC на тамсулозин и приблизително 1,6-кратно увеличение 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 увеличение 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 CYP3A4 инхибитор пароксетин (20 mg/ден) води до повишаване на C_{max} и AUC на тамсулозин съответно с 1,3 и 1,6 пъти. Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва с CYP2D6 инхибитори.

Ефектът от ензимната индукция върху фармакокинетиката на солифенацин и тамсулозин не са проучвани. Тъй като солифенацин и тамсулозин се метаболизират от CYP3A4, възможни са фармакокинетични взаимодействия с CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин), което може да намали плазмената концентрация на солифенацин и тамсулозин.

Други взаимодействия

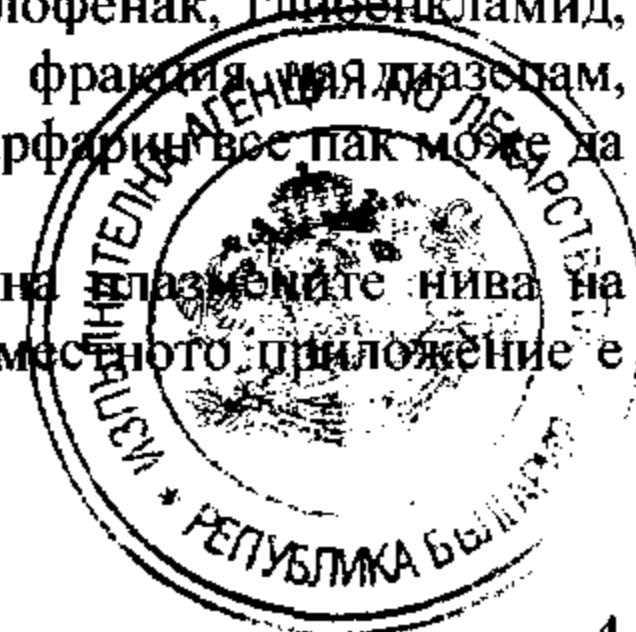
Следните твърдения отразяват информацията, налична за отделните активни вещества.

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 изменя фармакокинетиката на R-варфарин или S-варфарин или техните ефекти по отношение на протромбиновото време.
- Приемът на солифенацин не влияе върху фармакокинетиката на дигоксин.

Тамсулозин

- Едновременното приложение с други алфа-1 адренорецепторни антагонисти може да доведе до хипотензивни ефекти.
- *In vitro*, свободната фракция на тамсулозин в човешката плазма 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 все пак може да засилят степента на елиминиране на тамсулозин.
- Едновременното приложение с фуросемид води до понижаване на плазмените нива на тамсулозин, но тъй като нивата остават в нормални 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 атенолол, еналаприл или теофилин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Ефектът на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид върху фертилитета не е установен. Проучванията при 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 в еякулацията. През периода след разрешаването за употреба са съобщавани случаи на нарушения в 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. Все пак, пациентите трябва да бъдат информирани за възможна поява на замаяност, замъглено зрение, умора и нечесто сънливост, които може да повлияят негативно върху способността за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

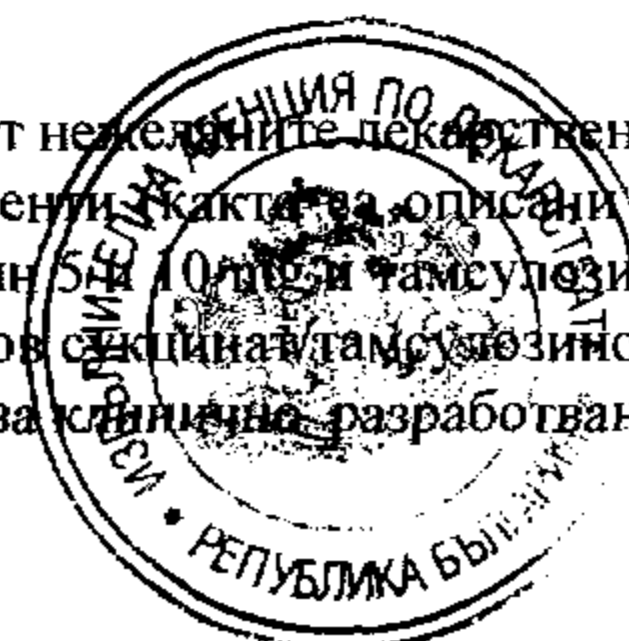
Резюме на профила за безопасност

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може причини антихолинергични нежелани реакции, като цяло, с лека до умерена тежест. Най-често докладваната нежелана реакция по време на клиничните проучвания, проведени за разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид са сухота в устата (9,5%), последвана от запек (3,2%) и диспепсия (включително коремна болка; 2,4%). Други чести 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% нечесто).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблицата по-долу, в колоната “честота за солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид“ са отразени 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 настъпили с честота, по-висока от тази за плацебо в двойно слепите проучвания).

Колоните “честота за солифенацин” и “честота за тамсулозин“ отразяват нежеланите лекарствени реакции (НЛР), докладвани преди това за един от отделните компоненти, както са описани в Кратката характеристика на продукта (КХП) съответно на солифенацин 5 mg и тамсулозин 0,4 mg), които може също да настъпят, когато се приема солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид (някои от тях не са наблюдавани по време на програмата за клинично разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид).



Честота на нежеланите реакции се дефинира както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Система Клас по органи (СОК) /Предпочитан Термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на Солифенацин сукцинат/ Тамсулозин хидрохлорид	Честота на НЛР наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg #	Тамсулозин 0,4 mg #
Инфекции и инфестации			
Инфекция на уринарния тракт		Нечести	
Цистит		Нечести	
Нарушения на имунната система			
Анафилактични реакции		Нечести*	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Понижен апетит		Нечести*	
Хиперкалиемия		Нечести*	
Психични разстройства			
Халюцинации		Много редки*	
Състояние на обърканост		Много редки*	
Делириум		С неизвестна честота*	
Нарушения на нервната система			
Замаяност	Чести	Редки*	Често
Сомнолентност		Нечести	
Дисгезия		Нечести	
Главоболие		Редки*	Нечести
Синкоп			Редки
Нарушения на очите			
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 *
Сърдечни нарушения			
Палпитации		С неизвестна честота *	Нечести
Torsade de Pointes		С неизвестна честота *	



Система Клас по органи (СОК) /Предпочитан Термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на Солифенацин сулцинат/ Тамсулозин хидрохлорид	Честота на НЛР наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg #	Тамсулозин 0,4 mg #
QT удължаване в електрокардиограмата		С неизвестна честота *	
Предсърдно мъждене		С неизвестна честота *	С неизвестна честота *
Аритмия			С неизвестна честота *
Тахикардия		С неизвестна честота *	С неизвестна честота *
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония			Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинален разстройства			
Ринит			Нечести
Сухота в носа		Нечести	
Диспнея			С неизвестна честота *
Дисфония		С неизвестна честота *	
Елитаксис			С неизвестна честота *
Стомашно-чревни нарушения			
Сухота в устата	Чести	Много чести	
Диспепсия	Чести	Чести	
Запек	Чести	Чести	Нечести
Гадене		Чести	Нечести
Коремна болка		Чести	
Гастрозофагеална рефлуксна болест		Нечести	
Диария			Нечести
Сухота в гърлото		Нечести	
Повръщане		Редки*	Нечести
Обструкция на колона		Редки	
Задръстване с фекалии		Редки	
Илеус		С неизвестна честота *	
Коремна дискомфорт		С неизвестна честота *	
Хепатобилиарни нарушения			
Чернодробно нарушение		С неизвестна честота *	
Абнормни изследвания на чернодробната функция		С неизвестна честота *	



Система Клас по органи (СОК) /Предпочитан Термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на Солифенацин сукцинат/ Тамсулозин хидрохлорид	Честота на НЛР наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg #	Тамсулозин 0,4 mg #
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Сърбеж	Нечести	Редки*	Нечести
Суха кожата		Нечести	
Обрив		Редки*	Нечести
Уртикария		Много редки*	Нечести
Ангиедем		Много редки*	Редки
Синдром на Stevens-Johnson			Много редки
Еритема мултиформе		Много редки*	С неизвестна честота *
Ексфолиативен дерматит		С неизвестна честота *	С неизвестна честота *
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан			
Мускулна слабост		С неизвестна честота *	
Нарушения на бъбречните и пикочните пътища			
Уринарна ретенция***	Нечести	Редки	
Затруднения при уриниране		Нечести	
Бъбречна увреждане		С неизвестна честота *	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
Нарушения в еякулацията, включително ретроградна еякулация и нарушена еякулация	Чести		Чести
Приапизъм			Много редки
Общ разстройства и ефекти на мястото на приложение			
Умора	Чести	Нечести	
Периферни отоци		Нечести	
Астения			Нечести

: НЛР от солифенацин и тамсулозин включени в тази таблица, са на НЛР, изброени в Кратката характеристика на продукта за двата продукта.

*: от докладите от постмаркетинговия период. Тъй като тези спонтанно съобщени реакции са от постмаркетинговия опит в световен мащаб, на честота на реакциите и ролята на солифенацин или тамсулозин и техния произход не може надеждно да се определи.

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

***: виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба.

Дългосрочна безопасност на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид
Профилът на нежеланите реакции, наблюдаван при лечение до 1 година е подобен на този наблюдаван при 12-седмичните проучвания. Продуктът се понася добре и продължителната употреба не се свързва със специфични нежелани реакции.

Описание на определени нежелани реакции



За задръжка на урина вижте 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба.

Старческа възраст

Терапевтичното показание на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, умерени до тежки симптоми на съхранение (неотложност, повишена честота на уриниране) и симптоми на изпразване, свързани с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), е заболяване, засягащо мъже в старческа възраст. Клиничното разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е проведено при пациенти 45 до 91 годинишна възраст, средна възраст 65 години. Нежеланите реакции в старческа възраст са подобни на тези в по-младата популация.

Докладване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с комбинацията от солифенацин и тамсулозин може потенциално да доведе до тежки антихолинергични ефекти плюс остра хипотония. 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, с лека сухота в устата за 16 дни, като единствена докладвана нежелана реакция.

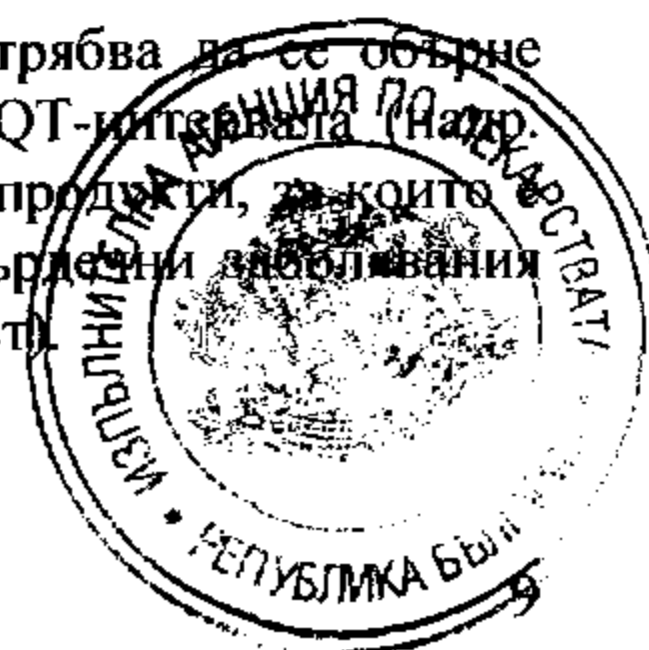
Лечение

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

Както и при другите антихолинергици, симптомите на предозиране, дължащи се на солифенацин, може да се лекуват по следния начин:

- Тежки централни антихолинергични ефекти, като халюцинации или изразена възбуда: прилага се физостигмин или карбахол.
- Конвулсии или 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 внимание, тъй като едновременното предозиране с тамсулозин може потенциално да предизвика тежка хипотония.
- При ретенция на урината: прави се катетеризация.

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



Острата хипотония, която може да настъпи след предозиране, дължаща се на тамсулозин, трябва да се третира симптоматично. Малко вероятно е хемодиализата да бъде полезна, тъй като тамсулозин се свързва в голяма степен с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е комбинирана таблетка с фиксирана доза, съдържаща две активни вещества, солифенацин и тамсулозин. Тези лекарствени продукти имат независим и допълващ се механизъм на действие за лечение на симптомите на долния уринарен тракт (СДУТ), свързани с ДПХ със симптоми на натрупване.

Солифенацин е конкуритивен и селективен антагонист на мускариновите рецептори и няма значим афинитет към други рецептори, ензими и йонни канали. Солифенацин има най-висок афинитет към мускариновите M₃-рецептори, следван от мускариновите M₁- и M₂-рецептори.

Тамсулозин е алфа₁-адренорецепторен (AR) антагонист. Той се свързва селективно и конкуритивно с постсинаптичните алфа₁-AR, по-специално с подтипове алфа_{1A} и алфа_{1D} и е мощен антагонист в тъканите на долния уринарен тракт.

Фармакодинамични ефекти

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид таблетки се състои от две активни вещества с независими и допълващи се ефекти при симптоми от долните пикочни пътища (СДПП), свързани с ДПХ, със симптоми на съхранение:

Солифенацин подобрява функционалните проблеми на съхранението, свързани с не-невронно освободен ацетилхолин, активиращ M₃-рецепторите в пикочния мехур. Не-невронно освободеният ацетилхолин изостря сензорните функции на епитела на уринарния тракт и се проявява като неотложност и често уриниране.

Тамсулозин подобрява симптомите на изпразване (повишава максималната скорост на уриниране) чрез облекчаване на обструкцията посредством отпускане на гладките мускули в простатата, шийката на пикочния мехур и уретрата. Освен това подобрява симптомите на съхранение.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност е установена в пилотно фаза 3 проучване при пациенти с СДПП, свързано с ДПХ със симптоми на изпразване (обструктивни) и поне следното ниво на симптоми на съхранение (иритативни): ≥ 8 уринирания /24 часа и ≥ 2 епизода на неотложност/24 часа.

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид показва статистически значимо подобрение от изходното ниво на проучването в сравнение с плацебо по отношение и на двете първични крайни точки, общия International Prostate Symptom Score (IPSS) and Total Urgency and Frequency Score и по отношение на вторичните крайни точки неотложност, честота на уриниране, среден отделен обем за уриниране, никтурия, IPSS субскор за изпразване (IPSS voiding sub-score), IPSS и субскор за съхранение (IPSS storage sub-score), IPSS за качество на живот (IPSS quality of life (QoL)), скор на проблемите във въпросника за свръхактивен пикочен мехур (Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) Bother score) и OAB-q скор за свързано със здравето качество на живот (OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL) score), включително всички видове субскор (за преодоляване на трудности, тревога, сън и социален).



Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид показва по-добро в сравнение с тамсулозин OCAS (Oral-Controlled Absorption System) подобрение на Total Urgency and Frequency Score, както и по отношение на честотата на уриниране, среден отделен обем за едно уриниране и по отношение IPSS подскора 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, е установено, че солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е по-малко ефикасен от тамсулозин OCAS за 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 за относителна бионаличност с многократно дозиране показва, че приложението на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид води до сравнима експозиция на тази, след едновременно приложение на отделни 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. Съответстващите стойности на C_{max} за солифенацин варират между 26,5 ng/mL и 32,0 ng/mL, докато C_{max} за тамсулозин варира между 6,56 ng/mL и 13,3 ng/mL. Стойностите на AUC за солифенацин варират между 528 ng.h/mL и 601 ng.h/mL, а за 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 абсорбира 70% до 79%.

Проведено е проучване за ефекта на храната с еднократна доза солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, с дозиране на гладно, след бедна на мазнини ниско калорийна закуска и след богата на мазнини високо калорийна закуска с високо съдържание на мазнини и калории. След богата на мазнини, високо калорийна закуска е наблюдавано 54% увеличение на C_{max} за компонента тамсулозин на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, в сравнение с дозиране на гладно, като AUC се увеличава до 33%. Ниско калорийна, бедна на мазнини закуска не повлиява фармакокинетиката на тамсулозин. Фармакокинетиката на компонента солифенацин не се повлиява нито от бедна на мазнини ниско калорийна закуска, нито от богата на мазнини висококалорийна закуска.

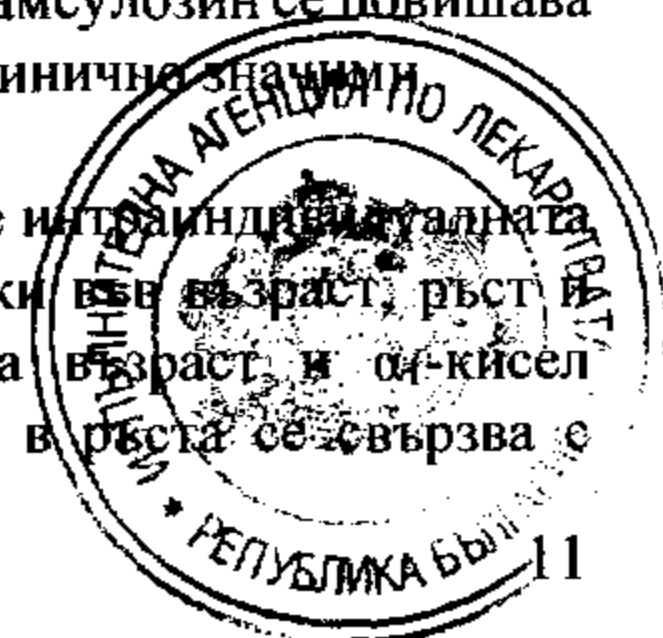
Едновременното приложение на солифенацин и тамсулозин OCAS води до 1,19-кратно увеличение на C_{max} на тамсулозин и 1,24-кратно увеличение на AUC на тамсулозин в сравнение с AUC на таблетката тамсулозин OCAS, приложена самостоятелно. Няма индикации за ефект на тамсулозин по отношение на фармакокинетиката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

Елиминиране

След еднократно приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, $t_{1/2}$ на солифенацин е в обхвата от 49,5 часа до 53,0 часа, а на тамсулозин от 12,8 часа до 14,0 часа.

Многократно дозиране на верапамил 240 mg веднъж дневно, приложени едновременно със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, води до 60% повишение на C_{max} за солифенацин и до 63% повишение в AUC за солифенацин, докато C_{max} на тамсулозин се повишава със 115% и AUC със 122%. Тези промени 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 възраст, ръст и плазмените концентрации на α_1 -кисел гликопротеин. Покачването на възраст и α_1 -кисел гликопротеин се свързва с повишаване на AUC, докато повишението в ръста се свързва с



понижение на AUC. Същият фактор води до подобни промени във фармакокинетиката на солифенацин. В допълнение, повишенията на гама глутамин транспептидазата се свързва с високи стойности на AUC. Тези промени в AUC не се считат за клинично значими.

Информацията за отделните активни вещества, използвани в продукти с едно вещество, завършва фармакокинетичните свойства на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид:

Солифенацин

Абсорбция

За солифенацин таблетки 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 до 40 mg. Абсолютната бионаличност е приблизително 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 α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

След еднократно прилагане на 10 mg [белязан с C^{14}]-солифенацин около 70% от радиоактивността се наблюдава в урината и 23% във фекалиите за 26 дни. В урината около 11% от радиоактивността се открива като непроменено активно вещество; около 18% като N-оксид метаболит, 9% като 4R-хидрокси-N-оксид метаболит и 8% като метаболит 4R-хидрокси (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 се изчислява на приблизително около 57%.

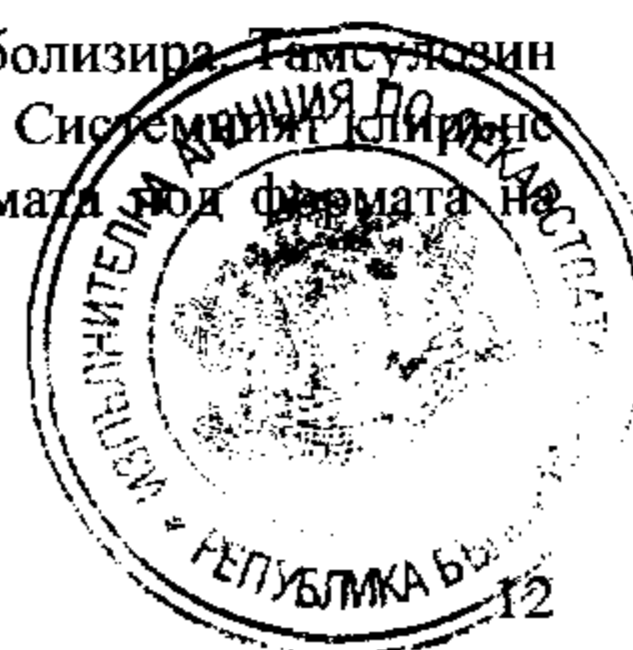
Разпределение

Обемът на разпределение на тамсулозин след интравенозно приложение е около 16 L. Приблизително 99% от тамсулозин се свързва с плазмените протеини, предимно α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

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



Елиминиране

След прием на единична доза от 0,2 mg [белязан с C¹⁴]-тамсулозин, след 1 седмица около 76% от радиоактивността се наблюдава в урината, а 21% във фекалиите. В урината приблизително 9% от радиоактивността се възстановява като непроменен тамсулозин; около 16% като сулфат на о-деетилян тамсулозин и 8% като о-етоксифеноксид оцетна киселина.

Характеристики при определени групи пациенти

Възрастни

В клиничкофармакологичните и биофармацевтичните проучвания възрастта на лицата варира между 19 и 79 години. След приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, най-високите стойности за средна експозиция са открити при лица в старческа възраст, въпреки че има почти цялостно припокриване с индивидуалните стойности, намерени при по-млади лица. Това се потвърждава от популационния фармакокинетичен анализ на фаза 2 и 3. Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва от пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва от пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, но трябва да се използва с 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 бъбречната недостатъчност.

Солифенацин

AUC и C_{max} на солифенацин при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност не са значимо различни от тези, установени при здрави доброволци. При пациенти с тежко бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 mL/min), експозицията на солифенацин е значително по-голяма от тази при контролите, с увеличение на C_{max} от около 30%, AUC с повече от 100% и t_{1/2} повече от 60%. Наблюдавана е статистически значима връзка между креатининовия клирънс и клирънса на солифенацин.

Фармакокинетиката при пациенти на хемодиализа не е проучена.

Тамсулозин

Сравнена е фармакокинетиката на тамсулозин при 6 лица с лека до умерена ($30 \leq CrCl < 70$ mL/min/1,73 m²) или тежка (< 30 mL/min/1,73 m²) бъбречна недостатъчност и 6 здрави лица ($CrCl > 90$ mL/min/1,73 m²). Докато промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин е наблюдавана в резултат на нарушено свързване с α 1-кисел гликопротеин, несвързаната (активна) концентрация на тамсулозин хидрохлорид, както и интринзич клирънсът, остават относително постоянни. Не са проучвани пациенти с бъбречно заболяване в терминална фаза ($CrCl < 10$ mL/min/1,73 m²).

Чернодробно увреждане

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, но е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.



Фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучвана при пациенти с чернодробна недостатъчност. Следващите твърдения отразяват наличната информация за отделните съставки по отношение на чернодробната недостатъчност.

Солифенацин

При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор от 7 до 9), C_{max} не се повлиява, AUC се повишава с 60% и $t_{1/2}$ се удвоява. Фармакокинетиката на солифенацин при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не е проучвана.

Тамсулозин

Сравнявана с фармакокинетиката на тамсулозин при 8 лица с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор от 7 до 9) и 8 здрави лица. Докато промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин е наблюдавана в резултат на нарушено свързване с α_1 -кисел гликопротеин, несвързаната (активна) концентрация на тамсулозин не се повлиява значимо, с умерена (32%) промяна в интринзич клирънса на несвързан тамсулозин. Тамсулозин не е проучван при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не са провеждани неклинични проучвания. Солифенацин и тамсулозин се оценявани екстензивно като отделни съставки в токсикогични проучвания с животни и данните са консистентни с известните фармакологични действия. Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, фертилитет, ембриофетално развитие, репродуктивна токсичност, токсичност на развитието, генотоксичност и канцерогенен потенциал или синергизим по отношение на нежеланите реакции, когато се комбинира солифенацин и тамсулозин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Калциев хидрогенен фосфат
Целулоза, микрокристална (E460)
Кроскармелоза натрий (E468)
Червен железен оксид (E172)
Магнезиев стеарат (E470b)
Макрогол, високомолекулен
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Червен железен оксид (E172)
Макрогол
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години



6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от oPA /Alu/PVC/Alu, съдържащи 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 или 200 таблетки с изменено освобождаване или в перфорирани едnodозови блистери от oPA/Alu/PVC/Alu, съдържащи 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 или 200 x 1 таблетки с изменено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20230143

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешаване: 03.07.2023
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2023

