

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Простанорм 6 mg/0,4 mg таблетки с изменено освобождаване
Prostanorm 6 mg/0,4 mg modified-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа слой от 6 mg солифенацинов сукцинат (solifenacin succinate), съответстващ на 4,5 mg солифенацин (solifenacin) и слой от 0,4 mg тамсулозинов хидрохлорид (tamsulosin hydrochloride), съответстващ 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 кръгла, червена, филмирана двойноизпъкнала, с релефно обозначение "6 04" 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 простатна хиперплазия (ДПХ) при мъже, които отговарят неадекватно на лечение с монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни мъже, включително хора в старческа възраст

Една таблетка Простанорм (6 mg/0,4 mg), приемана перорално веднъж дневно, със или без храна.

Максималната дневна доза е една таблетка Простанорм (6 mg/0,4 mg).

Таблетката трябва да се погълне цяла, интактна, без отхапване или дъвчене. Таблетката не трябва да се натрошава.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Ефектът на бъбречната недостатъчност върху фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучван. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Простанорм може да се използва при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс >30 ml/min). Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) трябва да се лекуват с внимание и максималната дневна доза, при тези пациенти, е една таблетка Простанорм (6 mg/0,4 mg) (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Ефектът на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучван. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Простанорм може да се използва при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор ≤ 7). Пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор 7-9) трябва да се лекуват с внимание, а максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Простанорм (6 mg/0,4 mg). При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор > 9), приложението на Простанорм е противопоказано (вж. точка 4.3).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Прилож.	
Към Рев. №	2023 0033
Разрешение №	BG/MP/MP-61909
Одобрение №	17-03-2023



Умерени и мощни инхибитори на цитохром P450 3A4

Максималната дневна доза на Простанорм трябва да се ограничи до една таблетка (6 mg/0,4 mg). Простанорм трябва да се използва с 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 приложение 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, подложени 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 тежко стомашно-чревно заболяване (включително токсичен мегаколон), миастения гравис или тясноъгълна глаукома, включително и пациенти с риск от такива заболявания;
- пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Простанорм трябва да се използва с внимание при пациенти с:

- тежко бъбречно увреждане;
- риск от задържане на урина;
- стомашно-чревно обструктивно заболяване;
- риск от намален мотилитет на стомашно-чревния тракт;
- хиатална херния/гастроэзофагеален рефлукс и/или такива пациенти, които приемат едновременно лекарствени продукти (като например 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 доброкачествената простатна хиперплазия.

Преди да се започне лечение с Простанорм трябва се преценят други 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 и Torsade de Pointes при пациенти с рискови фактори, като вече наличен синдром на удължен QT и хипокалиемия, които са лекувани със солифенацинов сукцинат.

За някои пациенти на солифенацинов сукцинат и тамсулозин е съобщен ангиоедем с обструкция на дихателните пътища. Простанорм трябва да се преустанови, ако настъпи ангиоедем, 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 проявят анафилактични реакции, лечението с Простанорм трябва да се преустанови и да се назначи подходящо лечение и/или мерки.

Както и при другите алфа-1 адренорецепторни антагонисти, в отделни случаи може да се появи понижаване на кръвното налягане по време на лечението с тамсулозин, в следствие на което още по-рядко може да се получи синкоп. При първите признаци на ортостатична хипотония (световъртеж, слабост) пациентите, започващи лечение с Простанорм трябва да бъдат предупредени да седнат или да легнат, докато отзвучат симптомите.



По време на операции на катаракта и глаукома, при някои пациенти на или били на лечение с тамсулозинов хидрохлорид, е наблюдаван „Интраоперативен Флопи Синдром“ (ИФИС, вариант на синдрома на малката зеница). ИФИС може да повиши риска от очни усложнения по време и след операцията. Следователно, не се препоръчва започване на лечението с Простанорм при пациенти, за които е запланувана операция на катаракта или глаукома. Счита се, че прекратяването на лечението с Простанорм 1-2 седмици преди операция за катаракта или глаукома, би могло да помогне, но ползата от спиране на терапията все още не е установена. По време на предоперативната оценка, хирурзите и офталмологичните екипи, трябва да обсъдят дали пациентите, подлежащи на операция за катаракта или глаукома, са или са били лекувани с Простанорм, за да осигурят съответните мерки, които да предприемат, за справяне с ИФИС, по време на операцията.

Простанорм трябва да се използва с внимание в комбинация с умерени и силни инхибитори на CYP3A4 (вижте точка 4.5) и той не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4, напр., кетоконазол, при пациенти, които са с CYP2D6 фенотип на слаби метаболитори 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 интервал от около една седмица след спиране на лечението с Простанорм преди да се започне приема на друго антихолинергично средство. Лечебният 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 кетоконазол (мощен CYP3A4 инхибитор) (200 mg/дневно) води до 1,4- и 2,0-кратно увеличение на C_{max} и на площта под кривата (AUC) на солифенацин, докато кетоконазол в доза от 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 кетоконазол в доза 400 mg/дневно води до 2,2- и 2,8-кратно повишение на C_{max} и AUC на тамсулозин, съответно.

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, Простанорм трябва да се използва с внимание в комбинация с мощни CYP3A4 инхибитори.

Простанорм не трябва да се прилага заедно с мощни CYP3A4 инхибитори на пациенти, които са също с фенотип на слаби CYP2D6 метаболитори или вече използват мощни CYP2D6 инхибитори.

Едновременното приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид с верапамил (умерен CYP3A4 инхибитор) води до приблизително 2,2-кратно повишаване на C_{max} и AUC на тамсулозин и приблизително 1,6-кратно повишение на C_{max} и AUC на солифенацин. Простанорм трябва да се използва с 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 в AUC на тамсулозин, докато C_{max} не се променя значимо. Простанорм може да се използва със слаби CYP3A4 инхибитори.

Едновременното приложение на тамсулозин с мощния CYP2D6 инхибитор пароксетин (20 mg/дневно) води до повишаване на C_{max} и AUC на тамсулозин, съответно с 1,3- и 1,6 пъти. Простанорм може да се използва с CYP2D6 инхибитори.

Ефектът от ензимна 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

Следващите 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, метаболизиращи от тези CYP ензими.
- Приемът на солифенацин не променя 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 спадане на плазмените нива на тамсулозин, но тъй като нивата остават в нормалните граници, съответното 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, метаболизиращи от тези CYP ензими.
- Не са наблюдавани взаимодействия, когато тамсулозин се прилага едновременно с атенолол, еналаприл или теофилин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност и кърмене

Простанорм не е показан за приложение при жени.

Фертилитет

Ефектът на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид върху фертилитета не е установен. Проучвания 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 в еякулацията. През периода след разрешение за употреба са съобщавани случаи на нарушения в еякулацията, ретроградна еякулация и невъзможност за еякулацията.

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 или работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани за възможната поява на замаяване, замъглено зрение, умора и нечесто сомнолентност, които може негативно да повлияят на способността за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Простанорм може да причини антихолинергични нежелани реакции, като цяло с лека до умерена тежест. Най-често докладваната нежелана реакция по време на клиничните проучвания, проведени за разработването на комбинация от 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 нежелани реакции са замаяност (включително световъртеж: 1,4%), замъглено зрение (1,2%), умора (1,2%) и нарушение в еякулацията (включително ретроградна еякулация: 1,5%). Най-сериозната нежелана реакция, която е наблюдавана по време на лечението със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид в клинични проучвания е остра ретенция на урина (0,3%, нечесто).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Колона „Честота на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид“ на таблицата по-долу, отразява нежеланите лекарствени реакции, които са наблюдавани по време на двойно-слепи клинични проучвания, провеждани за разработването 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 на солифенацин“ и „честота на тамсулозин“ отразяват нежелани лекарствени реакции (НЛР), докладвани преди това с един от отделните компоненти, които може да настъпят, когато се получава Простанорм (някои от тях не са наблюдавани по време на програмата за клинично разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира, както следва: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), 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 и 10 mg [#]	Тамсулозин 0,4 mg [#]
Инфекции и инфестации			
Инфекции на уринарния тракт		Нечести	
Цистит		Нечести	
Нарушения на имунната система			
Анафилактични реакции		С неизвестна честота*	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Понижен апетит		С неизвестна честота*	
Хиперкалиемия		С неизвестна честота*	
Психични нарушения			
Халюцинации		Много редки*	
Състояние на обърканост		Много редки*	
Делириум		С неизвестна честота*	
Нарушения на нервната система			
Замаяност	Чести	Редки*	Чести
Сомнолентност		Нечести	
Дисгеузия		Нечести	
Главоболие		Редки*	Нечести
Синкоп			Редки
Нарушения на очите			
Замъглено зрение	Чести	Чести	С неизвестна честота*
Интраоперативен Флопи Ирис Синдром (ИФИС)			С неизвестна честота*
Сухога 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*	
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 медиастинални нарушения			
Ринит			Нечести
Сухота в носа		Нечести	
Диспнея			С неизвестна честота*
Дисфония		С неизвестна честота*	
Епистаксис			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	
Гастроезофагеална 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*	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Сърбеж	Нечести	Редки*	Нечести
Суха кожа		Нечести	
Обрив		Редки*	Нечести
Уртикария		Много редки*	Нечести
Ангиоедем		Много редки*	Редки
Синдром на Stevens-Johnson			Много редки
Еритема мултиформе		Много редки*	С неизвестна честота*
Есфолиаривен дерматит		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Нарушения на мускулно-скелетна система и съединителната тъкан			
Мускулна слабост		С неизвестна честота*	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Уринарна ретенция***	Нечести	Редки	
Затруднения при уриниране		Нечести	
Бъбречно увреждане		С неизвестна честота*	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			



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

*: НЛР от солифенацин и тамсулозин, включени в тази таблица, са НЛР, посочени в кратката характеристика за двата продукта.

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

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

***: вижте раздел 4.4.

Дългосрочна безопасност на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Профилът на нежелани реакции, наблюдаван с лечение 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 задържане на урина вижте точка 4.4.

Старческа възраст

Терапевтичните показания на Простанорм, 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 комбинацията солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е направено при пациенти от 45 до 91 годишна възраст, на средна възраст от 65 години. Нежеланите реакции в популацията в старческа възраст са подобни на по-младата популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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 чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София.

тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с комбинацията от солифенацинов сукцинат и тамсулозинов хидрохлорид 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 в дни като единствена докладвана нежелана реакция.



Лечение

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

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

- Тежки централни антихолинергични ефекти, като халюцинации или силно изразено възбуждане: лечение с физостигмин или карбахол.
- Конвулсии или силно изразено възбуждане: лечение с бензодиазепини.
- Дихателна недостатъчност: извършва 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 да предизвика тежка хипотония.
- При задържане на урина: прави се катетеризация.

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 прилагане на лекарствени продукти, за които е 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 поради съставката тамсулозин, трябва да се третира 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

Простанорм е комбинирана таблетка с фиксирани дози, съдържаща две активни вещества, солифенацин и тамсулозин. Тези лекарства са независими и с допълващи се механизми на действие за лечението на симптоми на долния уринарен тракт (СДУТ), свързани с ДПХ, със симптоми на съхранение.

Солифенацинът е компетитивен и селективен антагонист на мускариновите рецептори и няма значим афинитет за изпитвани различни други рецептори, ензими и йонни канали. Солифенацин има най-голям афинитет към мускариновите M₃-рецептори, последвани от мускариновите M₁- и M₂-рецептори.

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

Фармакодинамични ефекти

Таблетките Простанорм се състоят от две активни вещества с независими и допълващи се ефекти върху СДУТ свързани с ДПХ, със симптоми на съхранение:

- Солифенацин подобрява функционалните проблеми в 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 изпраждане (повишава максималната скорост на уриниране) чрез облекчаване на обструкцията посредством отпускане на гладките мускули.



простатата, шийката на пикочния мехур и уретрата. Той също подобрява симптомите на съхранение.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност е показана в пилотна фаза 3 проучване при пациенти със СДУТ, свързани 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 изходно ниво до края на проучването в сравнение с плацебо по отношение и на двете първични крайни точки, общия International Prostate Symptom Score (IPSS) и Total Urgency and Frequency Score (TUFS), 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 субскор за съхранение (IPSS storage sub-score), IPSS 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 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 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 различни 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 абсорбират 70% до 79%.

Със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е направено проучване с еднократна доза за ефекта на храната, с дозиране на гладно, след бедна на мазнини ниско калорийна закуска и след богата на мазнини високо калорийна закуска. Наблюдавано е 54% повишение в C_{max} за компонента тамсулозин на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, след богата на мазнини високо калорийна закуска в сравнение с дозиране на гладно, докато AUC се увеличава до 33%. Ниско калорийна закуска, 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 високо калорийна закуска.

Едновременното приложение на солифенацин и тамсулозин OCAS води до 1,19-кратно повишение в C_{max} на тамсулозин и 1,24-кратно повишение в AUC на тамсулозин в сравнение с AUC на таблетките



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 е от 12,8 часа до 14,0 часа.

Многократно дозиране на верапамил 240 mg веднъж дневно приложен едновременно със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид води до 60% повишение в C_{max} и до 63% повишение в AUC за солифенацин, докато C_{max} на тамсулозин се повишава до 115%, а AUC до 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 възрастта и на α_1 -кисел гликопротеин се свързва с повишение на AUC, докато повишението в ръста се свързва с понижаване на AUC. Същият фактор води до подобни промени във фармакокинетиката на солифенацин. В допълнение, покачването на гама-глутамин транспептидазата се свързва с по-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, допълва 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 mg 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 се свързва с плазмените протеини, главно α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

Солифенацин има малък 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-хидроксид солифенацин) и три неактивни метаболита (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-хидроксил-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, а 23% във фекалиите след 26 дни. В урината около 11% от радиоактивността се открива като непроменено активно вещество; около 18% като N-оксиден метаболит, 9% като 4R-хидроксид-N-оксиден метаболит и 8% като 4R-хидроксид 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 се изчислява 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, главно α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

Тамсулозин има слаб ефект на първо преминаване, тъй като бавно се метаболизира. Тамсулозин екстензивно се метаболизира 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 от единична доза от 0,2 mg [белязан с C^{14}]-тамсулозин, след 1 седмица около 76% от радиоактивността се екскретира в урината, а 21% във фекалите. В урината, приблизително 9% от радиоактивността се възстановява като непроменен тамсулозин, около 16% като сулфат на *o*-диетилиран тамсулозин, а 8% като *o*-етоксифенокси оцетна киселина.

Характеристики при специфични групи пациенти

Старческа възраст

При клиникофармакологичните 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 пациенти. Това се потвърждава от популационния фармакокинетичен анализ на фаза 2 и 3 данните. Простанорм може да се използва от пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Простанорм може да се използва от пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, но трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Тези 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 различно от тези, установени при здрави доброволци. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), експозицията на солифенацин е значително по-голяма, от тази при контролите, с увеличение в C_{max} от около 30%, AUC повече от 100% и $t_{1/2}$ с повече от 60 %. Наблюдавана е статистически значима връзка между креатининовия клирънс и клирънса на солифенацин.

Не е проучена фармакокинетиката при пациенти, подлежащи на хемодиализа.

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 тамсулозинов 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).



Чернодробна недостатъчност

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Простанорм 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 компоненти по отношение на чернодробна 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 е фармакокинетиката на тамсулозин при 8 лица с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор от 7 до 9) и 8 здрави индивида. Докато промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин е наблюдаван 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 несвързания 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 са оценявани екстензивно като отделни съставки в токсикологични проучвания с животни и данните са консистентни с известни фармакологични действия. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност, ембриофетално развитие, генотоксичност и канцерогенен потенциал и не предизвикват опасения за потенциране или синергизъм по отношение на нежеланите реакции, когато се комбинира солифенацин и тамсулозин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Тамсулозинов слой – слой с модифицирано освобождаване

Микрокристална целулоза
Макрогол, високомолекулен
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Солифенацинов слой - слой с незабавно освобождаване

Калциев хидроген фосфат
Силифицирана микрокристална целулоза
Слабо заместена хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 2910
Макрогол/PEG 8000
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

27 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PA/Al/PVC/Al блистер. Опаковки по 1, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 168, 180 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. „Г.М. Димитров” № 1
гр. София, 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

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

Дата на първо разрешаване:
Дата на последно подновяване:.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2023

