

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230032
Разрешение №	
BG/MA/MP -	65179 / 08-04-2024
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Везира 6 mg/0,4 mg таблетки с изменено освобождаване

Vezira 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 червена, кръгла, двойноизпъкнала, с диаметър приблизително 9 mm, 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 простатна хиперплазия (ДПХ) при мъже, които не се повлияват достатъчно добре от лечение с монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

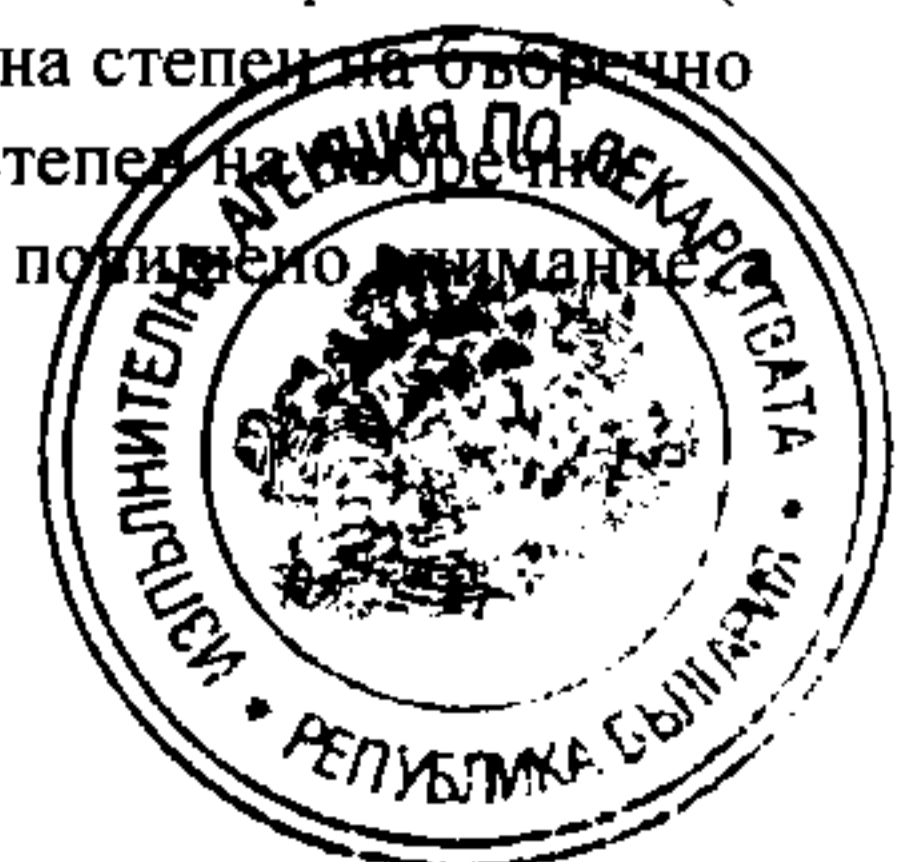
Възрастни мъже, включително мъже в старческа възраст

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на Везира не е проучен. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Везира може да се използва при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min). Пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) трябва да се лекуват с повишено внимание.



максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Везира (6 mg/0,4 mg) (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на Везира не е проучен. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Везира може да се използва при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh ≤ 7). Пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh 7-9) трябва да се лекуват с повишено внимание, а максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Везира (6 mg/0,4 mg). При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh > 9) приложението на Везира е противопоказано (вж. точка 4.3).

Умерени и мощни инхибитори на цитохром P450 3A4

Максималната дневна доза Везира трябва да бъде ограничена до една таблетка (6 mg/0,4 mg). Везира 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 приложение на Везира при деца и юноши.

Начин на приложение

Таблетката трябва да се поглъща цяла, без да е нарушена целостта ѝ, 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 на хемодиализа (вж. точка 5.2);
- Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2);
- Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, които са лекувани също с мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) 3A4, например кетоконазол (вж. точка 4.5);
- Пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане, които са лекувани също с мощен инхибитор на CYP3A4, напр. кетоконазол (вж. точка 4.5);
- Пациенти с тежки стомашно-чревни заболявания (вкл. токсичен мегаколон), миастения гравис или тесноъгълна глаукома и пациенти в риск от такива заболявания;
- Пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Везира трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с:

- тежка степен на 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 бисфосфонати), които могат да причинят или изострят езофагит;
- автономна невропатия.

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

Преди да се започне лечение с Везира трябва да се преценят други причини за често уриниране (сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване). Ако има инфекция на уринарния тракт, трябва да се започне съответна антибактериална терапия.

Наблюдавани са удължаване на QT-интервала и torsade de pointes при пациенти с рискови фактори като вече съществуващ синдром на удължен QT-интервал и хипокалиемия, които са лекувани със солифенацинов сукцинат.

При някои пациенти на солифенацинов сукцинат и тамсулозин е съобщен ангиоедем с обструкция на дихателните пътища. Везира трябва да се спре, ако настъпи ангиоедем, и да не се започва отново. Трябва да се назначи подходящо лечение и/или мерки.

Съобщава се за анафилактична реакция при някои пациенти, лекувани със солифенацинов сукцинат. При пациенти, при които се развият анафилактични реакции, Везира трябва да се преустанови и да се назначи подходящо лечение и/или мерки.

Както при другите антагонисти на алфа₁-адренорецепторите, по време на лечението с тамсулозин в отделни случаи може да настъпи понижение на кръвното налягане, в следствие на което рядко може да се получи синкоп. При първите признаци на ортостатична хипотония (световъртеж, слабост) пациентите, започващи лечение с Везира ,трябва да бъдат предупредени да седнат или легнат, докато отзвучат симптомите.

По време на операция на катаракта или глаукома при някои пациенти на или били на лечение с тамсулозинов хидрохлорид 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 и след операцията. Следователно не се препоръчва започване на лечение с Везира при пациенти, за които е планирана операция на катаракта или глаукома. Счита се, че прекратяването на лечението с Везира 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 преценят дали пациентите, подлежащи на операция на катаракта или глаукома, са или са били лекувани с Везира, за да се осигурят съответни мерки, които да се предприемат за справяне с ИФИС по време на операцията.

Везира 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 с мощни инхибитори на CYP3A4, напр. кетоназол, при пациенти, които са с фенотип на слаб метаболитизатор по отношение на CYP2D6 или използват мощни инхибитори на CYP2D6, напр. пароксетин.



Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че 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 нежеланите реакции. Трябва да мине интервал от около една седмица след спиране на лечението с Везира, преди да се започне друго антихолинергично лечение. Терапевтичният ефект на солифенацин може да се понижи при едновременно приложение на агонисти на холинергичните рецептори.

Взаимодействия с инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6

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

Едновременното приложение на тамсулозин с кетоконазол в доза от 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, Везира трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4. Везира не трябва да се прилага едновременно с мощни инхибитори на CYP3A4 при пациенти, които са също с фенотип на слаби метаболитори по отношение 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 повишение на C_{max} и AUC на тамсулозин и приблизително 1,6-кратно повишение на C_{max} и AUC на солифенацин. Везира 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. Везира може да се използва със слаби инхибитори на CYP3A4.

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

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

Други взаимодействия

Следните твърдения отразяват информацията, наличната за отделните активни вещества.



Солифенацин

- Солифенацин може да намали ефекта на лекарствени продукти, които стимулират моториката на стомашно-чревния тракт като метоклопрамид и цизаприд.
- *In vitro* проучвания със солифенацин са показали, че при терапевтични концентрации солифенацин не инхибира CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Поради това не се очакват взаимодействия между солифенацин и лекарства, метаболизиращи 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 алфа₁-адренорецепторни антагонисти може да доведе до хипотензивни ефекти.
- *In vitro* 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 все пак могат да повишат 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, едновременното приложение е приемливо.
- *In vitro* проучвания с тамсулозин показват, че в терапевтични концентрации тамсулозин не инхибира CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Поради това не се очакват взаимодействия между тамсулозин и лекарства, метаболизиращи от тези CYP ензими.
- Не са наблюдавани взаимодействия при едновременно приложение на тамсулозин с атенолол, еналаприл или теофилин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Ефектът на Везира 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 на еякулацията. През периода след разрешението за употреба са съобщавани случаи на нарушение на еякулацията, ретроградна еякулация и невъзможност за еякулация.

Бременност и кърмене

Везира не е показан за приложение при жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на Везира върху способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това пациентите трябва да бъдат информирани за възможната поява на замаяване, замъглено зрение, умора и рядко сънливост, които могат да повлияят отрицателно върху способността за шофиране или работа с машини (вж. точка 5.3).



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Везира 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 Солифенацинов сукцинат/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 лекарствена 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 двойнослепи клинични проучвания, провеждани за разработване на Солифенацинов сукцинат/Тамсулозинов хидрохлорид (въз основа на съобщения за свързани с лечението нежелани реакции, които са съобщени от поне двама пациенти, и настъпили с честота, по-висока от тази при плацебо в двойнослепите проучвания).

Колоните „честота за солифенацин“ и „честота за тамсулозин“ отразяват нежелани лекарствени реакции (НЛР), съобщавани по-рано с един от отделните компоненти (които са описани в кратката характеристика на продукта (КХП) за солифенацин 5 и 10 mg и тамсулозин 0,4 mg съответно), които могат да възникнат и при приемане на Солифенацинов сукцинат/Тамсулозинов хидрохлорид (някои от тях не са наблюдавани по време на клиничната програма за 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 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			
Намален 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**
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*	
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*
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония			Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Ринит			Нечести
Сухота в носа		Нечести	
Диспнея			С неизвестна честота*
Дисфония		С неизвестна честота*	



Кръвотечение от носа			С неизвестна честота*
Стомашно-чревни нарушения			
Сухота в устата	Чести	Много чести	
Диспнея	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
Непроходимост на колона		Редки	
Запушване на червата от фекалии		Редки	
Илеус		С неизвестна честота*	
Коремен дискомфорт		С неизвестна честота*	
Хепато-биларни нарушения			
Чернодробно нарушение		С неизвестна честота*	
Отклонения в изследванията 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*
Ексфолиативен дерматит		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Мускулна слабост		С неизвестна честота*	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Ретенция на урина***	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 приложение			
Умора	Чести	Нечести	
Периферни отоци		Нечести	
Астения			Нечести

#: НЛР на 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 съобщения в постмаркетинговия период, наблюдавани по време на операция на катаракта или глаукома.

***: вижте точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“.

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 в 12-седмичните проучвания. Продуктът 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 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“.

Старческа възраст

Терапевтичното показание на Везира, 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 направено при пациенти на възраст от 45 до 91 години, със средна възраст от 65 години. Нежеланите реакции в популацията в старческа възраст са подобни на тези в по-младата популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарството.



продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

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 потенциално може да доведе до тежки антихолинергични ефекти и 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 е понесла 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. Промиването на стомаха е целесъобразно, 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 солифенацин, може да се лекуват по следния начин:

- Тежките централни антихолинергични ефекти като халюцинации или силно изразено възбуждане: прилага се физостигмин или карбахол.
- Конвулсии или силно изразено възбуждане: 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 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 приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала) и при такива със съпътстващи сърдечни заболявания (напр. миокардна исхемия, 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 се свързва във висока степен с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: алфа-адренорецепторни антагонисти, АТС код С04С04



Механизъм на действие

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е комбинирана таблетка с фиксирани дози, съдържаща две активни вещества, солифенацин и тамсулозин. Тези лекарства са с независим и допълващ се механизъм на действие по отношение на лечението на симптоми на долния уринарен тракт (СДУТ), свързани с ДПХ, със симптоми на съхранение.

Солифенацин е конкурентен и селективен антагонист на мускариновите рецептори и няма значим афинитет към изпитвани различни други рецептори, ензими и йонни канал. Солифенацин има най-висок афинитет към мускариновите M₃-рецептори, следвани от мускариновите M₁- и M₂-рецептори.

Тамсулозин е алфа₁-адренорецепторен (АР) антагонист. Той се свързва селективно и конкурентно 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 солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид 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, свързани с ненеурално освободения ацетилхолин, активиращ M₃-рецепторите в пикочния мехур. Ненеурално освободеният ацетилхолин изостря сензорните функции на епитела на уринарния тракт, което се проявява като неотложност при уриниране и често уриниране.

Тамсулозин подобрява симптомите на изпразване (повишава максималната скорост на уриниране) чрез облекчаване на обструкцията посредством отпускане на гладките мускули на простатата и шийката на мехура и уретрата. Той също така подобрява симптомите на съхранение.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността е доказана във фаза 3 на основното проучване при пациенти със СДПП, свързани с ДХП със симптоми на изпразване (обструктивни) и поне следното ниво на симптомите на съхранение (иритативни): ≥ 8 уринирания/24 часа и ≥ 2 епизода на неотложност/24 часа.

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид показва статистически значимо подобрение спрямо изходното ниво в 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 обща 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 субскопово преодоляване на трудностите, тревога, сън и социален). Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид показва по-добро в сравнение с тамсулозин



подобрене на общата оценка относно неотложността и честотата, както и по отношение на честотата на уриниране, среден обем за едно уриниране и по отношение на IPSS субскопа за съхранение. Това се придружава от значителни подобрения в общия скор на IPSS QoL и OAB-Q HRQoL, включително всички видове субскор. Освен това, солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е по-малко ефикасен от тамсулозин OCAS по отношение на общия IPSS ($p < 0,001$), както се очаква.

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 при 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. 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 за 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 абсорбират 70% до 79%.

Проведено е проучване на ефекта от храненето при еднократно дозиране със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, приет на гладно, след нискокалорична, нискокалорична закуска и след висококалорична закуска с високо съдържание на мазнини. След висококалорична закуска с високо съдържание на мазнини се наблюдава 54% увеличение на C_{max} за тамсулозиновия компонент на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид в сравнение със състоянието на гладно, докато AUC се увеличава с 33%. Нискокалорична закуска с ниско съдържание на мазнини не повлиява фармакокинетиката на тамсулозин. Фармакокинетиката на солифенацин не се повлиява от нискокалорична, нискокалорична или висококалорична закуска с високо съдържание на мазнини.

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

Многократни дози верапамил 240 mg веднъж дневно, приложени едновременно със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, водят до 60% увеличение на C_{max} за тамсулозин.



увеличение на AUC за солифенацин, докато за тамсулозин C_{max} се увеличава със 115%, а AUC със 122%. Промените в C_{max} и AUC не се считат за клинично значими.

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от фаза 3 показва, че вариабилността във фармакокинетиката на тамсулозин е свързана с различията във възрастта, височината и плазмените концентрации на α_1 -кисел гликопротеин. Покачването на възрастта и α_1 -киселия гликопротеин е свързано с увеличаване на AUC, докато увеличаването на височината е свързано с намаляване на AUC. Същите фактори водят до подобни промени във фармакокинетиката на солифенацин. В допълнение, повишението на гама глутамил транспептидазата е свързано с по-високи стойности на AUC. Тези промени в AUC не се считат за клинично значими.

Информацията за отделните активни вещества, използвани като отделни продукти, допълва 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 в диапазона от 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 се свързва с плазмените протеини, предимно с α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

Солифенацин има малък 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 могат да допринесат за метаболизма 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 приложение на 10 mg [C^{14} -белязан] -солифенацин, около 70% от радиоактивността се открива в урината, а 23% във фекалиите за 26 дни. В урината приблизително 11% от радиоактивността се открива като непроменено активно вещество; около 18% като N-оксиден метаболит, 9% като 4R-хидрокси-N-оксиден метаболит и 8% като 4R-хидрокси метаболит (активен метаболит).

Тамсулозин

Абсорбция



За тамсулозин OCAS t_{max} настъпва 4 до 6 часа след многократно дозиране с 0,4 mg/ден. C_{max} и AUC се повишават пропорционално на дозата в диапазона от 0,4 до 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 свързват с плазмените протеини, предимно α 1-кисел гликопротеин.

Биотрансформация

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

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

Елиминиране

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

Характеристики при специфични групи пациенти

Старческа възраст

В клинични фармакологични и биофармацевтични 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 пациенти в старческа възраст, въпреки че е имало почти пълно припокриване с индивидуалните стойности, открити при по-млади лица. Това беше потвърдено от популационния фармакокинетичен анализ на данните от фази 2 и 3. 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 лека до умерена степен на бъбречно увреждане, но трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

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

Следните твърдения отразяват наличната информация за отделните компоненти относно бъбречното увреждане.

Солифенацин



AUC и C_{max} на солифенацин при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане не се различават значително от тези при здрави доброволци. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) експозицията на солифенацин е значително по-висока, отколкото при контролите, с повишаване на C_{max} от около 30%, на AUC с повече от 100% и на $t_{1/2}$ с повече от 60%. Наблюдава се статистически значима връзка между креатининовия клирънс и клирънса на солифенацин.

Фармакокинетиката при пациенти на хемодиализа не е проучена.

Тамсулозин

Фармакокинетиката на тамсулозин е сравнена при 6 участници с лека до умерена ($30 \leq CrCl < 70$ ml/min/1,73 m²) или тежка (< 30 ml/min/1,73 m²) степен на бъбречно увреждане и 6 здрави участници ($CrCl > 90$ ml/min/1,73 m²). 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. Пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване ($CrCl < 10$ ml/min/1,73 m²) не са изследвани.

Чернодробна недостатъчност

Солифенацинов сукцинат/Тамсулозинов хидрохлорид

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане, но е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

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

Солифенацин

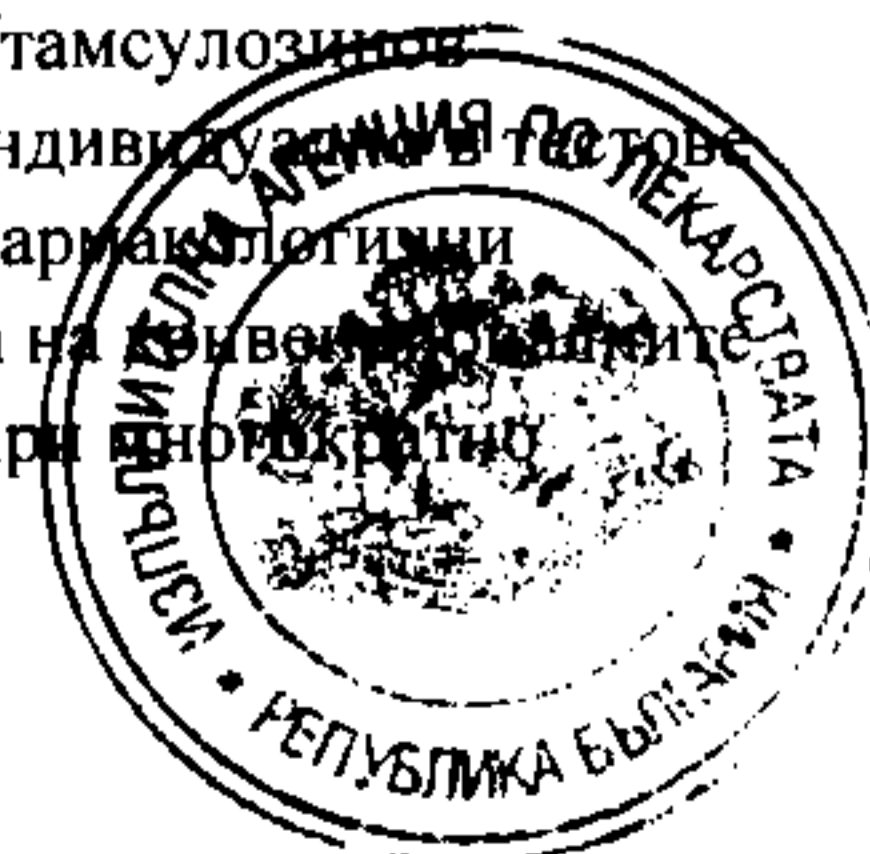
При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh от 7 до 9) C_{max} не се повлиява, AUC се увеличава с 60% и $t_{1/2}$ се удвоява. Фармакокинетиката на солифенацин при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не е проучена.

Тамсулозин

Фармакокинетиката на тамсулозин е сравнена при 8 пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (оценка по 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 $\alpha 1$ -киселия гликопротеин, несвързаната (активна) концентрация на тамсулозин не се променя значително, като се наблюдава само умерена (32%) промяна в присъщия клирънс на несвързания тамсулозин. Тамсулозин не е проучен при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани неклинични проучвания със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид. Солифенацин и тамсулозин са били обстойно оценявани индивидуално и в комбинация за токсичност при 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, проучвания за токсичност при многократно



прилагане, фертилитет, ембриофетално развитие, генотоксичност и канцерогенен потенциал и не пораждат опасения за потенциране или синергизъм на нежеланите ефекти, когато солифенацин и тамсулозин са комбинирани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Солифенацинов слой – слой с незабавно освобождаване:

Калциев хидроген фосфат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Червен железен оксид (E172)

Тамсулозинов слой – слой с изменено освобождаване:

Микрокристална целулоза

Макрогол

Макрогол, високомолекулен

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза 2910

Макрогол

Титанов диоксид

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимост

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25⁰ C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиеви блистери, съдържащи 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 или 200 таблетки и блистерни опаковки с единична доза, 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.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. номер: 20230032

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

Дата на първо разрешаване: 21.02.2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2024

