

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SOLIFENACIN/TAMSULOZIN ADAMED 6 mg/0,4 mg comprimate cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține un strat de 6 mg de succinat de solifenacin, corespunzător la 4,5 mg de solifenacin și un strat de 0,4 mg de clorhidrat de tamsulosin, corespunzător la 0,37 mg de tamsulosin .

Pentru lista completă a excipienților, a se vedea secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată

Fiecare comprimat este de culoare roșie, filmat, rotund, cu diametrul de 9 mm, biconvex, cu inscripția "6 04" pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomelor de stocare moderate până la severe (urgență, frecvență crescută a micțiunii) și al simptomelor de golire asociate cu hiperplazia benignă de prostată (HBP) la bărbații care nu răspund în mod adecvat la tratamentul cu monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Bărbați adulți, inclusiv persoane în vârstă

Un comprimat **SOLIFENACIN/TAMSULOZIN ADAMED** (6 mg/0,4 mg) o dată pe zi, administrat pe cale orală, cu sau fără alimente. Doza zilnică maximă este de un comprimat **SOLIFENACIN/TAMSULOZIN ADAMED** (6 mg/0,4 mg). Comprimatul trebuie înghițit întreg, intact, fără a fi mușcat sau mestecat. Nu zdrobiți comprimatul.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu a fost studiat efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii succinatului de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin. Cu toate acestea, efectul asupra farmacocineticii substanțelor active individuale este bine cunoscut (vezi pct. 5.2). Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei >30 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤30 ml/min) trebuie tratați cu prudență, iar doza zilnică maximă la acești pacienți este de un comprimat **SOLIFENACIN/TAMSULOZIN ADAMED** (6 mg/0,4 mg) (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii succinatului de

solifenacin/clorhidrat de tamsulosin. Cu toate acestea, efectul asupra farmacocineticii substanțelor active individuale este bine cunoscut (vezi pct. 5.2). Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh ≤ 7). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) trebuie tratați cu prudență, iar doza zilnică maximă la acești pacienți este de un comprimat **SOLIFENACIN/TAMSULOZIN ADAMED** (6 mg/0,4 mg). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh >9), utilizarea succinatului de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori moderați și puternici ai citocromului P450 3A4

Doza zilnică maximă de **SOLIFENACIN/TAMSULOZIN ADAMED** trebuie limitată la un comprimat (6 mg/0,4 mg). Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin trebuie utilizat cu prudență la pacienții tratați simultan cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4, de exemplu verapamil, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (vezi pct. 4.5).

Populația pediatrică

Nu există nicio indicație relevantă pentru utilizarea succinatului de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin la copii și adolescenți.

4.3 Contraindicații

- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța (substanțele) activă (active) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Pacienți care efectuează hemodializă (vezi pct. 5.2),
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2),
- Pacienți cu insuficiență renală severă care sunt tratați și cu un inhibitor puternic al citocromului P450 (CYP) 3A4, de exemplu, ketoconazol (vezi pct. 4.5),
- Pacienți cu insuficiență hepatică moderată care sunt, de asemenea, tratați cu un inhibitor puternic al CYP3A4, de exemplu, ketoconazol (vezi pct. 4.5),
- Pacienți cu afecțiuni gastrointestinale severe (inclusiv megacolon toxic), miastenia gravis sau glaucom cu unghi îngust și pacienți cu risc pentru aceste afecțiuni,
- Pacienți cu antecedente de hipotensiune ortostatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu:

- insuficiență renală severă,
- risc de retenție urinară,
- tulburări obstructive gastrointestinale,
- risc de scădere a motilității gastrointestinale,
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian și/sau care iau concomitent medicamente (cum ar fi bifosfonații) care pot provoca sau exacerba esofagita,
- neuropatie autonomă.

Pacientul trebuie examinat pentru a exclude prezența altor afecțiuni care pot provoca simptome similare cu hiperplazia benignă de prostată.

Alte cauze ale urinării frecvente (insuficiență cardiacă sau afecțiuni renale) trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin. Dacă este prezentă o infecție a tractului urinar, trebuie inițiat un tratament antibacterian adecvat.

Prelungirea QT și torsada vârfurilor au fost observate la pacienți cu factori de risc, cum ar fi sindromul QT lung preexistent și hipokaliemia, care sunt tratați cu succinat de solifenacin.

Angioedemul cu obstrucția căilor respiratorii a fost raportat la unii pacienți tratați cu succinat de solifenacin și tamsulosin. Dacă apare angioedemul, administrarea de succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, trebuie întreruptă și nu trebuie reluată. Trebuie urmat un tratament și/sau măsuri adecvate.

Reacția anafilactică a fost raportată la unii pacienți tratați cu succinat de solifenacin. La pacienții care dezvoltă reacții anafilactice, trebuie întrerupt tratamentul cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, și trebuie luate măsuri și/sau terapie corespunzătoare.

Ca și în cazul altor antagoniști ai receptorilor alfa1-adrenergici, în timpul tratamentului cu tamsulosin poate apărea o scădere a tensiunii arteriale în cazuri individuale, în urma căreia, rareori, poate apărea sincopa. Pacienții care încep tratamentul cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, trebuie avertizați să se așeze sau să se întindă la primele semne de hipotensiune ortostatică (amețeli, slăbiciune) până la dispariția simptomelor.

Sindromul floppy iris intraoperator (SFII, o variantă a sindromului pupilei mici) a fost observat în timpul operațiilor de cataractă și glaucom la unii dintre pacienții care au primit sau au fost tratați anterior cu clorhidrat de tamsulosin. SFII poate crește riscul de complicații oculare în timpul și după operație.

Prin urmare, nu se recomandă inițierea tratamentului cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin la pacienți la care este programată o operație de cataractă sau glaucom. Întreruperea tratamentului cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin cu 1-2 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală de cataractă sau glaucom este considerată, pe baza experienței lipsite de dovezi, utilă, dar beneficiul întreruperii tratamentului nu a fost stabilit.

În timpul evaluării preoperatorii, chirurgii și echipele oftalmologice trebuie să ia în considerare dacă pacienții programați pentru o intervenție chirurgicală de cataractă sau glaucom sunt sau au fost tratați cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, pentru a se asigura că vor fi luate măsuri adecvate pentru a gestiona SFII în timpul intervenției chirurgicale.

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, trebuie utilizat cu prudență în asociere cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5) și nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu, ketoconazol, la pacienții care au fenotipul CYP2D6 metabolizator slab sau care utilizează inhibitori puternici ai CYP2D6, de exemplu, paroxetină.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicația concomitentă cu orice alt medicament cu proprietăți anticolinergice poate avea ca rezultat efecte terapeutice mai pronunțate și efecte nedorite. Trebuie lăsat un interval liber, de aproximativ o săptămână, după întreruperea tratamentului cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin înainte de începerea oricărui tratament anticolinergic. Efectul terapeutic al solifenacinului poate fi redus prin administrarea concomitentă de agoniști ai receptorilor colinergici.

Interacțiuni cu inhibitorii CYP3A4 și CYP2D6

Administrarea concomitentă de solifenacin cu ketoconazol (un inhibitor puternic al CYP3A4) (200 mg/zi) a determinat o creștere de 1,4 și 2 ori a C_{max} și a ariei de sub curba concentrației (ASC) a solifenacinului, în timp ce administrarea concomitentă de ketoconazol la o doză de 400 mg/zi a determinat o creștere de 1,5 și 2,8 ori a C_{max} și ASC a solifenacinului.

Administrarea concomitentă de tamsulosin cu ketoconazol la o doză de 400 mg/zi a determinat o creștere de 2,2 și 2,8 ori a C_{max} și, respectiv, a ASC a tamsulosinului.

Deoarece administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4, cum ar fi ketoconazol, ritonavir, nelfinavir și itraconazol, poate duce la creșterea expunerii atât la solifenacin cât și la tamsulosin, succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, trebuie utilizat cu prudență în asociere cu

inhibitori puternici ai CYP3A4.

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, nu trebuie administrat împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4 la pacienții care au și fenotip de metabolizator slab al CYP2D6 sau care utilizează deja inhibitori puternici ai CYP2D6.

Administrarea concomitentă de succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin cu verapamil (un inhibitor moderat al CYP3A4) a determinat o creștere de aproximativ 2,2 ori a C_{max} și ASC pentru tamsulosin și o creștere de aproximativ 1,6 ori a C_{max} și ASC pentru solifenacin. Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin trebuie utilizat cu prudență în asociere cu inhibitori moderați ai CYP3A4.

Administrarea concomitentă de tamsulosin cu cimetidină, inhibitor slab al CYP3A4 (400 mg la fiecare 6 ore), a determinat o creștere de 1,44 ori a ASC pentru tamsulosin, în timp ce C_{max} nu a fost modificată semnificativ. Succinat de solifenacin /clorhidrat de tamsulosin poate fi utilizat cu inhibitori slabi ai CYP3A4.

Administrarea concomitentă a tamsulosinului cu paroxetină (20 mg/zi), inhibitor puternic al CYP2D6, a determinat o creștere a C_{max} și ASC pentru tamsulosin de 1,3 și, respectiv, de 1,6 ori. Succinat de solifenacin /clorhidrat de tamsulosin poate fi utilizat cu inhibitori ai CYP2D6.

Nu a fost studiat efectul inductor enzimatic asupra farmacocineticii solifenacinului și tamsulosinului. Deoarece solifenacin și tamsulosin sunt metabolizați de CYP3A4, sunt posibile interacțiuni farmacocinetice cu inductorii CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) care pot scădea concentrația plasmatică de solifenacin și tamsulosin.

Alte interacțiuni

Următoarele afirmații prezintă datele disponibile referitoare la fiecare din substanțele active în mod individual.

Solifenacin

- Solifenacin poate reduce efectul medicamentelor care stimulează motilitatea tractului gastro-intestinal, cum ar fi metoclopramid și cisapridă.
- Studiile *in vitro* cu solifenacin au demonstrat că, la concentrații terapeutice, solifenacin nu inhibă CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni între solifenacin și medicamentele metabolizate de către aceste enzime CYP.
- Administrarea de solifenacin nu a modificat farmacocinetica enantiomerilor R și S ai warfarinei sau efectul acestora asupra timpului de protrombină.
- Administrarea de solifenacin nu a arătat niciun efect asupra farmacocineticii digoxinei.

Tamsulosin

- Administrarea concomitentă cu alți antagoniști ai receptorilor alfa1 adrenergici ar putea duce la efecte hipotensive.
- *In vitro*, fracția liberă de tamsulosin din plasma umană nu a fost modificată de diazepam, propranolol, triclormetiazidă, clormadinonă, amitriptilină, diclofenac, glibenclamidă, simvastatină sau warfarină. Tamsulosin nu modifică fracția liberă de diazepam, propranolol, triclormetiazidă sau clormadinonă. Cu toate acestea, diclofenacul și warfarina pot crește rata de eliminare a tamsulosinului.
- Administrarea concomitentă cu furosemid determină o scădere a nivelurilor plasmatiche ale tamsulosinului, dar, deoarece nivelurile rămân în limitele normale, utilizarea concomitentă este acceptabilă.
- Studiile *in vitro* cu tamsulosin au demonstrat că, la concentrații terapeutice, tamsulosinul nu inhibă CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni între tamsulosin și medicamentele metabolizate de către aceste enzime CYP.
- Nu au fost observate interacțiuni atunci când tamsulosin a fost administrat concomitent cu atenolol, enalapril sau teofilină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu a fost stabilit efectul succinatului de solifenacin/ clorhidrat de tamsulosin asupra fertilității. Studiile efectuate la animale cu solifenacin sau tamsulosin nu indică efecte nocive asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii (vezi pct. 5.3).

Tulburări ale ejaculării au fost observate în studiile clinice pe termen scurt și pe termen lung cu tamsulosin.

Evenimente de tulburări de ejaculare, ejaculare retrogradă și eșec de ejaculare au fost raportate în faza de post-autorizare.

Sarcina și alăptarea

Succinat de solifenacin/ clorhidrat de tamsulosin nu este indicat pentru utilizare la femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele succinatului de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin asupra capacității de a conduce vehicule sau de a utiliza mașini. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați cu privire la posibila apariție de amețeli, vedere încetșoșată, oboseală și, mai rar, somnolență, care pot afecta negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin poate determina efecte anticolinergice nedorite, în general, cu severitate ușoară până la moderată. Cele mai frecvent raportate reacții adverse în timpul studiilor clinice efectuate pentru dezvoltarea combinației 6 mg succinat de solifenacin / 0,4 mg clorhidrat de tamsulosin au fost uscăciunea gurii (9,5%), urmată de constipație (3,2%) și dispepsie (inclusiv dureri abdominale; 2,4%). Alte efecte nedorite frecvente sunt amețeli (inclusiv vertij; 1,4%), vedere încetșoșată (1,2%), oboseală (1,2%) și tulburări de ejaculare (inclusiv ejaculare retrogradă; 1,5%). Retenția urinară acută (0,3%, neobișnuită) este cea mai gravă reacție adversă la medicament care a fost observată în timpul tratamentului cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin în studiile clinice.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, coloana "Frecvența succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin" reflectă reacțiile adverse la medicament care au fost observate în timpul studiilor clinice dublu-orb efectuate pentru dezvoltarea succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin (pe baza raportărilor reacțiilor adverse datorate tratamentului, care au fost raportate de cel puțin doi pacienți și care au apărut cu o frecvență mai mare decât în cazul placebo în studiile dublu-orb).

Coloanele "frecvența solifenacinului" și "frecvența tamsulosinului" reflectă reacțiile adverse la medicamente (RAM) raportate anterior cu unul dintre componentele individuale care pot apărea și la administrarea de succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin (unele dintre acestea nu au fost observate în timpul programului de dezvoltare clinică a succinatului de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin).

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ până la $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate sisteme și organe	Frecvența RA observate în timpul dezvoltării succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin	Frecvența RA observată cu substanțele individuale	
		Solifenacin 5 mg și 10 mg	Tamsulosin 0,4 m
Infecții și infestări			
Infecția tractului urinar		Mai puțin frecvente	
Cistită		Mai puțin frecvente	
Tulburări ale sistemului imunitar			
Reacție anafilactică		Cu frecvență necunoscută *	
Tulburări de metabolism și nutriție			
Scăderea apetitului		Cu frecvență necunoscută *	
Hiperkaliemie		Cu frecvență necunoscută *	
Tulburări psihiatrice			
Halucinații		Foarte rare *	
Stare confuzională		Foarte rare *	
Delir		Cu frecvență necunoscută *	
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeli	Frecvente	Rare *	Frecvente
Somnolență		Mai puțin frecvente	
Disgeuzie		Mai puțin frecvente	
Cefalee		Rare *	Mai puțin frecvente
Sincopă			Rare
Tulburări oculare			
Vedere încețoșată	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută *
Sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI)			Cu frecvență necunoscută **
Ochi uscați		Mai puțin frecvente	
Glaucom		Cu frecvență necunoscută *	
Deficiență vizuală			Cu frecvență necunoscută *
Afecțiuni cardiace			
Palpitații		Cu frecvență necunoscută *	Mai puțin frecvente
Torsada vârfurilor		Cu frecvență necunoscută *	
Prelungirea QT din electrocardiogramă		Cu frecvență necunoscută *	
Fibrilație atrială		Cu frecvență necunoscută *	Cu frecvență necunoscută *
Aritmie			Cu frecvență necunoscută *
Tahicardie		Cu frecvență	Cu frecvență

Clasificare pe aparate sisteme și organe	Frecvența RA observate în timpul dezvoltării succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin	Frecvența RA observată cu substanțele individuale	
		Solifenacin 5 mg și 10 mg	Tamsulosin 0,4 m
		necunoscută *	necunoscută *
Tulburări vasculare			
Hipotensiunea ortostatică			Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Rinită			Mai puțin frecvente
Uscăciunea nazală		Mai puțin frecvente	
Dispnee			Cu frecvență necunoscută *
Disfonie		Cu frecvență necunoscută *	
Epistaxis			Cu frecvență necunoscută *
Tulburări gastrointestinale			
Gura uscată	Frecvente	Foarte frecvente	
Dispepsie	Frecvente	Frecvente	
Constipație	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Greață		Frecvente	Mai puțin frecvente
Durere abdominală		Frecvente	
Boala de reflux gastro-esofagian		Mai puțin frecvente	
Diareea			Mai puțin frecvente
Gât uscat		Mai puțin frecvente	
Vărsături		Rare *	Mai puțin frecvente
Obstrucție colică		Rare	
Impactul fecal		Rare	
Ileus		Cu frecvență necunoscută *	
Disconfort abdominal		Cu frecvență necunoscută *	
Tulburări hepatobiliare			
Tulburare hepatică		Cu frecvență necunoscută *	
Testul funcției hepatice este anormal		Cu frecvență necunoscută *	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Prurit	Mai puțin frecvente	Rare *	Mai puțin frecvente
Piele uscată		Mai puțin frecvente	
Erupție cutanată		Rare *	Mai puțin frecvente

Clasificare pe aparate sisteme și organe	Frecvența RA observate în timpul dezvoltării succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin	Frecvența RA observată cu substanțele individuale	
		Solifenacin 5 mg și 10 mg	Tamsulosin 0,4 m
Urticarie		Foarte rare *	Mai puțin frecvente
Angioedem		Foarte rare *	Rare
Sindromul Stevens-Johnson			Foarte rare
Eritem multiform		Foarte rare *	Cu frecvență necunoscută *
Dermatită exfoliativă		Cu frecvență necunoscută *	Cu frecvență necunoscută *
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Slăbiciune musculară		Cu frecvență necunoscută *	
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Retenție urinară***	Mai puțin frecvente	Rare	
Dificultate în micțiune		Mai puțin frecvente	
Insuficiență renală		Cu frecvență necunoscută *	
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânului			
Tulburări de ejaculare, inclusiv ejacularea retrogradă și eșecul ejaculării	Frecvente		Frecvente
Primapism			Foarte rare
Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare			
Oboseală	Frecvente	Mai puțin frecvente	
Edem periferic		Mai puțin frecvente	
Astenie			Mai puțin frecvente

#: RAM asociate cu solifenacin și tamsulosin incluse în acest tabel sunt RAM enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului pentru ambele medicamente.

*: de la raportarea ulterioară punerii pe piață. Deoarece aceste evenimente raportate spontan provin din experiența de după punerea pe piață la nivel mondial, frecvența evenimentelor și rolul solifenacinului sau al tamsulosinului și cauzalitatea acestora nu pot fi determinate în mod fiabil.

** : din raportările ulterioare introducerii pe piață, observate în timpul operațiilor de cataractă și glaucom.

***: vezi secțiunea 4.4.

Siguranța pe termen lung a succinatului de solifenacin/ clorhidrat de tamsulosin

Profilul efectelor nedorite observate la tratamentul de până la 1 an a fost similar cu cel observat în studiile de 12 săptămâni. Combinația de succinat de solifenacin și clorhidrat de tamsulosin este bine tolerată și nu au fost asociate reacții adverse specifice cu utilizarea pe termen lung.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pentru retenție urinară vezi pct. 4.4.

Persoanele în vârstă

Indicația terapeutică a succinatului de solifenacin/ clorhidrat de tamsulosin, simptome de stocare moderate până la severe (urgență, frecvență crescută a micțiunii) și simptome de golire asociate cu HBP, este o boală care afectează bărbații vârstnici. Dezvoltarea clinică a combinației succinat de

solifenacin/clorhidrat de tamsulosin a fost realizată la pacienți cu vârstă cuprinsă între 45 și 91 de ani, cu o vârstă medie de 65 de ani. Reacțiile adverse la populația vârstnică au fost similare cu cele de la populația tânără.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail : adr@anm.ro
Website : www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele

Supradozajul cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin poate avea ca rezultat potențial efecte anticolinergice severe însoțite de hipotensiune arterială acută. Cea mai mare doză administrată accidental în timpul unui studiu clinic a corespuns la 126 mg de succinat de solifenacin și 5,6 mg de clorhidrat de tamsulosin. Această doză a fost bine tolerată, singurul efect advers raportat fiind o ușoară uscăciune a gurii timp de 16 zile.

Tratament

În caz de supradozaj cu solifenacin și tamsulosin, pacientul trebuie tratat cu cărbune activat. Spălătura gastrică este utilă dacă este efectuată în decurs de 1 oră, dar nu trebuie indusă voma.

Ca și în cazul altor medicamente anticolinergice, simptomele supradozajului datorat componentului solifenacin pot fi tratate după cum urmează:

- Efecte anticolinergice centrale severe, cum ar fi halucinații sau excitație pronunțată: se tratează cu fizostigmină sau carbacol.
- Convulsii sau excitație pronunțată: tratate cu benzodiazepine.
- Insuficiență respiratorie: se aplică respirație artificială.
- Tahicardie: tratați simptomatic dacă este necesar. Beta-blocantele trebuie utilizate cu prudență, deoarece supradozajul concomitent cu tamsulosin ar putea induce hipotensiune arterială severă.
- Retenție urinară: se aplică cateterizare.

Ca și în cazul altor medicamente antimuscarinice, în caz de supradozaj, trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu un risc cunoscut de prelungire a intervalului QT (de exemplu, hipokaliemie, bradicardie și administrarea concomitentă de medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT) și boli cardiace preexistente relevante (de exemplu, ischemie miocardică, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă).

Hipotensiunea acută, care poate apărea după supradozaj datorită componentului tamsulosin, trebuie tratată simptomatic. Este puțin probabil ca hemodializa să fie de ajutor, deoarece tamsulosin este foarte puternic legat de proteinele plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici
Cod ATC: G04CA53

Mecanism de acțiune

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin este un comprimat cu o combinație în doză fixă, care conține două substanțe active, solifenacin și tamsulosin. Aceste medicamente au mecanisme de acțiune independente și complementare în tratamentul simptomelor tractului urinar inferior (STUI) asociate cu HBP, cu simptome de stocare.

Solifenacin este un antagonist competitiv și selectiv al receptorilor muscarinici și nu prezintă afinitate relevantă pentru diferiți alți receptori, enzime și canale ionice testate. Solifenacin prezintă cea mai mare afinitate pentru receptorii muscarinici M3, urmată de receptorii muscarinici M1 și M2.

Tamsulosin este un antagonist al receptorilor adrenergici alfa1 (RA). Acesta se leagă selectiv și competitiv la RA alfa1 postsinaptici, în special la subtipurile alfa1A și alfa1D și este un antagonist puternic în țesuturile tractului urinar inferior.

Efecte farmacodinamice

Comprimatele **SOLIFENACIN/TAMSULOZIN ADAMED** sunt alcătuite din două substanțe active cu efecte independente și complementare în STUI asociate cu HBP, cu simptome de stocare:

- Solifenacin ameliorează simptomele funcționale de stocare asociate eliberării non-neuronale de acetilcolină, care activează receptorii M3 din vezica urinară. Acetilcolina eliberată la nivel neuronal stimulează funcția senzorială a uroteliului, manifestată clinic prin imperiozitate micțională și creșterea frecvenței urinare.
- Tamsulosin ameliorează simptomele de golire a vezicii urinare (crește rata fluxului urinar maxim), reducând obstrucția prin relaxarea musculaturii netede de la nivelul prostatei, colului vezical și uretrei. De asemenea, ameliorează simptomele de stocare ale vezicii urinare.

Eficacitatea și siguranța clinică

Eficacitatea a fost demonstrată într-un studiu pivotal de fază 3 la pacienții cu STUI asociate cu HBP cu simptome de golire (obstructive) și cel puțin următorul nivel al simptomelor de stocare (iritative): ≥ 8 micțiuni/24 ore și ≥ 2 episoade de urgență/24 ore.

Succinatul de solifenacină/clorhidratul de tamsulosină a prezentat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic de la momentul inițial până la finalul studiului, comparativ cu placebo, în ceea ce privește cele două criterii de evaluare primare, scorul total al simptomelor internaționale ale prostatei (IPSS) și scorul total al urgenței și frecvenței, precum și în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare privind urgența, frecvența micțiunii, volumul mediu evacuat pe micțiune, nocturua, subpunctajul de golire IPSS, subpunctajul de stocare IPSS, calitatea vieții (QoL) IPSS, scorul Bother al chestionarului pentru vezica hiperactivă (OAB-q) și scorul OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL), inclusiv toate subpunctajele (coping, preocupare, somn și social).

Succinatul de solifenacină/ clorhidrat de tamsulosină a prezentat o îmbunătățire superioară în comparație cu tamsulosina OCAS în ceea ce privește scorul total de urgență și frecvență, precum și frecvența micțiunii, volumul mediu evacuat pe micțiune și subpunctajul de stocare IPSS. Acest lucru a fost însoțit de îmbunătățiri semnificative ale scorului IPSS QoL și ale scorului total OAB-Q HRQoL, inclusiv toate subpunctele.

Mai mult, așa cum se anticipa, succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin a fost non-inferior față de tamsulosin OCAS în ceea ce privește scorul total IPSS ($p < 0,001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin

Informațiile de mai jos prezintă parametrii farmacocinetici după administrarea mai multor doze de succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin.

Un studiu de biodisponibilitate relativă a dozelor multiple a demonstrat că administrarea de succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin determină o expunere comparabilă cu cea rezultată în urma administrării concomitente a comprimatelor separate de solifenacin și tamsulosin OCAS de aceeași

doză.

Absorbție

După administrarea mai multor doze de succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, t_{max} pentru solifenacin a variat între 4,27 ore și 4,76 ore în diferite studii; t_{max} pentru tamsulosin a variat între 3,47 ore și 5,65 ore. Valorile C_{max} corespunzătoare solifenacin au variat între 26,5 ng/ml și 32,0 ng/ml, în timp ce C_{max} pentru tamsulosin a variat între 6,56 ng/ml și 13,3 ng/ml. Valorile ASC pentru solifenacin au variat între 528 ng.oră/ml și 601 ng.oră/ml, iar pentru tamsulosin între 97,1 ng.oră/ml și 222 ng.oră/ml. Biodisponibilitatea absolută a solifenacin este de aproximativ 90%, în timp ce pentru tamsulosin se estimează că se absoarbe între 70% și 79%.

A fost realizat un studiu pentru observarea efectului alimentelor asupra unei doze unice de succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin administrat în condiții de post alimentar, după un mic dejun cu conținut scăzut de grăsimi și număr redus de calorii și după un mic dejun bogat în grăsimi și număr crescut de calorii. După un mic dejun bogat în grăsimi și număr crescut de calorii, s-a observat o creștere cu 54% a C_{max} pentru componentul tamsulosin din succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin comparativ cu starea de repaus alimentar, în timp ce ASC a crescut cu 33%. Un mic dejun cu conținut scăzut de grăsimi și număr redus de calorii nu a afectat farmacocinetica tamsulosinului. Farmacocinetica componentului solifenacin nu a fost influențată nici de micul dejun cu conținut scăzut de grăsimi și număr redus de calorii nici de micul dejun bogat în grăsimi, cu număr crescut de calorii. Administrarea concomitentă de solifenacin și tamsulosin OCAS a determinat o creștere de 1,19 ori a C_{max} și de 1,24 ori a ASC pentru tamsulosin, comparativ cu ASC pentru tamsulosin OCAS comprimate administrate singure. Nu a fost observat niciun efect al tamsulosin asupra farmacocineticii solifenacin.

Eliminare

După o singură administrare de succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, $t_{1/2}$ al solifenacin a variat în intervalul cuprins între 49,5 ore și 53,0 ore, iar pentru tamsulosin între 12,8 ore și 14,0 ore. Dozele multiple de verapamil 240 mg o dată pe zi, administrate în asociere cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin au determinat o creștere cu 60% a C_{max} și o creștere cu 63% a ASC pentru solifenacin, în timp ce pentru tamsulosin C_{max} a crescut cu 115% și ASC cu 122%. Modificările în C_{max} și ASC nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic.

Analiza datelor de farmacocinetică populațională din studiile de fază 3 a arătat că variabilitatea intra-individuală a farmacocineticii tamsulosin a fost determinată de diferențele de vârstă, înălțime și concentrațiile plasmatiche ale glicoproteinei $\alpha 1$ -acidă. O creșterea vârstei și a concentrațiilor plasmatiche ale glicoproteinei $\alpha 1$ -acidă au fost asociate cu o creștere a ASC, în timp ce o creștere a înălțimii a fost asociată cu o scădere a ASC. Aceiași factori au determinat modificări similare în farmacocinetica solifenacin. În plus, creșterile de gama glutamil transpeptidazei au fost asociate cu valori mai mari ale ASC. Aceste modificări ale ASC nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic.

Informațiile privind fiecare substanță activă administrată ca medicament unic completează proprietățile farmacocinetice ale succinatului de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin:

Solifenacin

Absorbție

Pentru solifenacin comprimate, t_{max} este independent de doză și C_{max} apare la 3 până la 8 ore după administrarea mai multor doze. C_{max} și ASC cresc proporțional cu doza pentru doze cuprinse între 5 și 40 mg. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 90%.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al solifenacin în urma administrării intravenoase este de aproximativ 600 l. Aproximativ 98% din solifenacin este legat de proteinele plasmatiche, în principal de glicoproteina $\alpha 1$ -acidă.

Metabolizare

Solifenacin prezintă un efect redus la primul pasaj hepatic, fiind metabolizat lent. Solifenacin este

metabolizat în mod extensiv de către ficat, în principal de către enzimele CYP3A4. Cu toate acestea, există căi metabolice alternative, care pot contribui la metabolizarea solifenacinei. Clearance-ul sistemic al solifenacin este de aproximativ 9,5 l/oră. După administrare pe cale orală, pe lângă solifenacin, au fost identificați în plasmă un metabolit farmacologic activ (4R hidroxi solifenacin) și trei metaboliți inactivi (N glucuronid, N oxid și 4R hidroxi-N-oxid de solifenacin).

Eliminare

După o singură administrare de 10 mg de solifenacin [marcat cu ^{14}C], aproximativ 70% din radioactivitate a fost detectată în urină și 23% în fecale în decurs de 26 de zile. În urină, aproximativ 11% din radioactivitate este recuperată ca substanță activă nemodificată; aproximativ 18% ca metabolit N-oxid, 9% ca metabolit 4R hidroxi-N-oxid și 8% ca metabolit 4R-hidroxi (metabolit activ).

Tamsulosin

Absorbție

Pentru tamsulosin OCAS, C_{\max} este atinsă la 4 până la 6 ore de la administrări multiple de 0,4 mg/zi. C_{\max} și ASC cresc proporțional cu doze cuprinse între 0,4 și 1,2 mg. Se estimează că biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 57%.

Distribuție

Volumul de distribuție al tamsulosinei în urma administrării intravenoase este de aproximativ 16 l. Aproximativ 99% din tamsulosin este legat de proteinele plasmaticе, în principal de glicoproteina $\alpha 1$ -acidă.

Metabolizare

Tamsulosin are un efect scăzut la primul pasaj hepatic, fiind metabolizat lent. Tamsulosin este metabolizat în mare măsură de către ficat, în principal de către enzimele CYP3A4 și CYP2D6. Clearance-ul sistemic al tamsulosinei este de aproximativ 2,9 l/oră. Cea mai mare parte a tamsulosin este prezent în plasmă sub formă de substanță activă nemodificată. Niciunul dintre metaboliți nu a fost mai activ decât compusul original.

Eliminare

După o doză unică de 0,2 mg de tamsulosin [marcat cu ^{14}C], aproximativ 76% din radioactivitate este excretată în urină și 21% în fecale după 1 săptămână. În urină, aproximativ 9% din radioactivitate se recuperează sub formă de tamsulosin nemodificat; aproximativ 16% sub formă de sulfat de tamsulosin o-deetilat și 8% sub formă de acid o-etoxi-fenoxi-acetic.

Caracteristici la grupe specifice de pacienți

Persoane vârstnice

În studiile de farmacologie clinică și biofarmaceutică, vârsta subiecților a variat între 19 și 79 de ani. După administrarea de succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, cele mai mari valori medii de expunere au fost constatate la subiecții vârstnici, deși a existat o suprapunere aproape completă cu valorile individuale constatate la subiecții mai tineri. Acest lucru a fost confirmat de analiza datelor de farmacocinetică populațională din studii de fază 2 și 3. Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin poate fi utilizat la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin_

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, dar trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă. Farmacocinetica succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală.

Următoarele afirmații reflectă datele disponibile referitoare la fiecare componentă individuală la pacienți cu insuficiență renală.

Solifenacin

Valorile ASC și C_{\max} ale solifenacin la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu au fost

semnificativ diferite față de cele constatate la voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min), expunerea la solifenacin a fost semnificativ mai mare decât în lotul de control, cu creșteri ale C_{max} de aproximativ 30%, ASC de peste 100% și $t_{1/2}$ de peste 60%. S-a observat o legătură semnificativă statistic între clearance-ul creatininei și clearance-ul solifenacin.

Nu a fost studiată farmacocinetica la pacienții care efectuează hemodializă.

Tamsulosin

Farmacocinetica tamsulosin a fost comparată între un grup de 6 subiecți cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($30 \leq ClCr < 70$ ml/min/1,73 m²) sau severă (< 30 ml/min/1,73 m²) și un grup de 6 subiecți sănătoși ($ClCr > 90$ ml/min/1,73 m²). Deși s-a observat o modificare a concentrației plasmatice totale a tamsulosin ca urmare a afectării legării de glicoproteina $\alpha 1$ -acidă, concentrația clorhidratu de tamsulosin liber (fracția activă) precum și clearance-ul intrinsec au rămas relativ constante. Pacienții cu boală renală în stadiu terminal ($ClCr < 10$ ml/min/1,73 m²) nu au participat la studiu.

Insuficiență hepatică

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată dar este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Farmacocinetica succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică. Următoarele afirmații reflectă datele disponibile pentru fiecare component individual la pacienți cu insuficiență hepatică.

Solifenacin

La pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7 până la 9), C_{max} nu a fost influențată, ASC a crescut cu 60% și $t_{1/2}$ s-a dublat. Farmacocinetica solifenacin la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată.

Tamsulosin

Farmacocinetica tamsulosin a fost comparată între un grup de 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de la 7 la 9) și un grup de 8 subiecți sănătoși. În timp ce s-a observat o modificare a concentrației plasmatice totale a tamsulosin ca urmare a afectării legării de glicoproteina $\alpha 1$ -acidă, concentrația concentrația liberă (activă) a tamsulosin nu s-a modificat semnificativ, existând doar o creștere modestă (32%) a clearance-ului intrinsec al tamsulosin nelegat. Tamsulosin nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii non-clinice cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin. Solifenacin și tamsulosin au fost evaluate extensiv separat în studii de toxicitate la animale iar rezultatele au fost consistente cu acțiunile farmacologice cunoscute. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun pericol special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie privind evaluarea siguranței, toxicității la doze repetate, fertilitatea, dezvoltarea embrio-fetală, genotoxicitatea și potențialul carcinogen și nu ridică probleme privind potențarea sau sinergia efectelor adverse atunci când solifenacin și tamsulosin sunt combinate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Stratul de tamsulosin - strat cu eliberare modificată

Celuloză microcristalină

Macrogol cu masă moleculară mare

Macrogol

Dioxid de siliciu coloidal, anhidru

Stearat de magneziu

Strat de solifenacin - strat cu eliberare imediată
Hidrogenofosfat de calciu
Celuloză microcristalină silicifiată
Hidroxiopropilceluloză cu grad mic de substituție
Stearat de magneziu

Film de acoperire
Hipromeloză
Macrogol
Oxid de roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu se aplică.

6.3 Perioada de valabilitate

27 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA/Al/PVC/Al , cutie de carton

Mărimi de ambalaj: 10,30, 60 și 100 comprimate cu eliberare modificată.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte manipulări

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A,
05-152 Czosnów
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14709/2022/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2022