

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZELIFTAN 6 mg/0,4 mg comprimate cu eliberare modificată

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată

Fiecare comprimat este filmat, rotund, biconvex, de culoare roșie, marcat cu "6 04" pe una din fețe și are un diametru de aproximativ 9 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomelor moderate până la severe de stocare a vezicii urinare (imperiozitate micțională, creșterea frecvenței micțiunilor) și a simptomelor de golire a vezicii urinare asociate cu hiperplazia benignă de prostată (HBP) la bărbați care nu răspund corespunzător la monoterapie.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Bărbați adulți, inclusiv vârstnici*

Un comprimat ZELIFTAN (6 mg/0,4 mg) o dată pe zi administrat oral, cu sau fără alimente. Doza zilnică maximă este de un comprimat ZELIFTAN (6 mg/0,4 mg).

##### *Insuficiență renală*

Nu a fost studiat efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin. Cu toate acestea, efectul individual al substanțelor active asupra farmacocineticii este bine cunoscut (vezi pct. 5.2). ZELIFTAN poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/minut). Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤ 30 ml/minut) trebuie tratați cu precauție și doza zilnică maximă la acești pacienți este de un comprimat ZELIFTAN (6 mg/0,4 mg) (vezi pct. 4.4).

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin. Cu toate acestea, efectul individual al substanțelor active asupra farmacocineticii este bine cunoscut (vezi pct. 5.2). ZELIFTAN poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh ≤ 7). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) trebuie tratați cu precauție și doza zilnică maximă la acești pacienți este de un

comprimat ZELIFTAN (6 mg/0,4 mg). Utilizarea ZELIFTAN este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9) (vezi pct. 4.3).

#### *Inhibitori moderați și puternici ai citocromului P450 3A4*

Doza zilnică maximă de ZELIFTAN trebuie limitată la un comprimat (6 mg/0,4 mg). ZELIFTAN trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4, de exemplu verapamil, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (vezi pct. 4.5).

#### *Copii și adolescenți*

Nu există indicații relevante pentru utilizarea combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

ZELIFTAN este pentru utilizare orală. Comprimatul cu eliberare prelungită trebuie înghițit întreg, cu apă, fără a fi mușcat, zdobit sau mestecat.

### **4.3 Contraindicații**

- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Pacienți cărora li se efectuează hemodializă (vezi pct. 5.2),
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2),
- Pacienți cu insuficiență renală severă cărora li se administrează concomitent un inhibitor puternic al citocromului P450 (CYP) 3A4, de exemplu, ketoconazol (vezi pct. 4.5),
- Pacienți cu insuficiență hepatică moderată cărora li se administrează concomitent un inhibitor puternic al CYP3A4, de exemplu, ketoconazol (vezi pct. 4.5),
- Pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale severe (inclusiv megacolon toxic), miastenia gravis sau glaucom cu unghi închis și pacienți cu risc pentru aceste afecțiuni,
- Pacienți cu antecedente de hipotensiune arterială ortostatică.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

ZELIFTAN trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu:

- insuficiență renală severă,
- risc de retenție urinară,
- afecțiuni obstructive gastro-intestinale,
- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută,
- hernie hiatală/reflux gastro-esofagian și/sau cărora li se administrează concomitent medicamente (cum sunt bifosfonații) care pot determina sau exacerba esofagita,
- neuropatie vegetativă.

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

Înainte de începerea tratamentului cu ZELIFTAN trebuie evaluate alte cauze de urinare frecventă (insuficiență cardiacă sau boli renale). În cazul în care este prezentă o infecție de tract urinar, trebuie inițiat tratamentul antibiotic corespunzător.

La pacienții cu factori de risc, cum sunt sindrom pre-existent de interval QT prelungit și hipopotasemie, cărora li se administrează succinat de solifenacin, au fost observate prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor.

La unii pacienți cărora li se administrează succinat de solifenacin și tamsulosin a fost raportat angioedem cu obstrucția căilor respiratorii. Dacă apare angioedem, tratamentul cu ZELIFTAN trebuie întrerupt și nu va fi reluat. Trebuie administrat tratamentul și/sau măsurile terapeutice adecvate.

Reacțiile anafilactice au fost raportate la unii pacienți cărora li s-a administrat succinat de solifenacin. La pacienții care dezvoltă reacții anafilactice, tratamentul cu ZELIFTAN trebuie întrerupt și trebuie administrat tratamentul și/sau măsurile terapeutice adecvate.

Similar altor antagoniști ai receptorilor alfa1-adrenergici, în cazuri individuale în timpul tratamentului cu tamsulosin poate să apară o scădere a tensiunii arteriale care, în rare cazuri, poate duce la apariția sincopei. Pacienții la care se inițiază tratament cu ZELIFTAN trebuie preveniți ca la apariția primelor semne de hipotensiune arterială ortostatică (amețeli, slăbiciune) să se așeze sau să se întindă până la dispariția simptomelor.

În timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă sau glaucom a fost observat sindromul intraoperator de iris flasc (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS, o variantă a sindromului cu pupilă mică) la unii pacienți în tratament sau cu tratament anterior cu clorhidrat de tamsulosin. IFIS poate crește riscul de complicații oculare în timpul și după intervențiile chirurgicale. Prin urmare, nu este recomandată inițierea tratamentului cu ZELIFTAN la pacienți cu intervenție chirurgicală programată pentru cataractă sau glaucom. În cazuri izolate, întreruperea tratamentului cu ZELIFTAN cu 1-2 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală pentru cataractă sau glaucom a fost considerată ca fiind utilă, dar nu a fost stabilit beneficiul întreruperii tratamentului. În timpul evaluării pre-operatorii, echipa de medici chirurghi și oftalmologi trebuie să verifice dacă pacienții programați pentru operația de cataractă sau glaucom sunt în tratament sau au urmat tratament cu ZELIFTAN pentru a asigura măsurile corespunzătoare în cazul apariției IFIS în timpul intervenției chirurgicale.

ZELIFTAN trebuie utilizat cu precauție în asociere cu inhibitori moderați sau puternici de CYP3A4 (vezi pct. 4.5) și nu trebuie administrat în asociere cu inhibitori puternici de CYP3A4, de exemplu ketoconazol, la pacienți cu fenotip corespunzător metabolizării reduse CYP2D6 sau la cei care utilizează inhibitori puternici de CYP2D6, de exemplu, paroxetină.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă cu alte medicamente cu proprietăți anticolinergice ar putea avea ca rezultat efecte terapeutice mai pronunțate și efecte nedorite. După oprirea tratamentului cu ZELIFTAN trebuie permis un interval de aproximativ o săptămână înainte de începerea oricărui tratament anticolinergic. Efectul terapeutic al solifenacinului poate fi redus prin administrarea concomitentă de agonști ai receptorilor colinergici.

##### *Interacțiuni cu inhibitori CYP3A4 și CYP2D6*

Administrarea concomitentă de solifenacin și ketoconazol (un inhibitor puternic al CYP3A4) (200 mg/zi) a avut ca rezultat creșterea de 1,4 ori a  $C_{max}$  și de 2 ori a ariei de sub curbă (ASC) pentru solifenacin, iar împreună cu ketoconazol 400 mg/zi a avut ca rezultat creșterea de 1,5 ori a  $C_{max}$  și de 2,8 ori a ASC pentru solifenacin.

Administrarea concomitentă de tamsulosin și ketoconazol 400 mg/zi a avut ca rezultat creșterea de 2,2 ori a  $C_{max}$  și respectiv de 2,8 ori a ASC pentru tamsulosin.

Având în vedere că administrarea concomitentă cu inhibitori puternici de CYP3A4, cum sunt ketoconazol, ritonavir, nelfinavir și itraconazol poate determina creșterea expunerii atât la solifenacin cât și la tamsulosin, ZELIFTAN trebuie utilizat cu precauție în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4.

ZELIFTAN nu trebuie administrat împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4 la pacienți cu fenotip corespunzător metabolizării reduse de CYP2D6 sau în cazul celor care utilizează inhibitori puternici ai CYP2D6.

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

Administrarea concomitentă de tamsulosin cu cimetidină, un inhibitor slab al CYP3A4 (400 mg la 6 ore) a fost urmată de creșterea de 1,44 ori a ASC pentru tamsulosin, fără modificarea semnificativă a  $C_{max}$ . ZELIFTAN poate fi utilizat împreună cu inhibitori slabi ai CYP3A4.

Administrarea concomitentă de tamsulosin cu inhibitorul puternic al CYP2D6 paroxetină (20 mg/zi) a avut ca rezultat creșterea de 1,3 ori a  $C_{max}$  și respectiv de 1,6 ori a ASC pentru tamsulosin. ZELIFTAN poate fi utilizat împreună cu inhibitori ai CYP2D6.

Nu a fost studiat efectul inducției enzimactice asupra farmacocineticii solifenacin și tamsulosin. Având în vedere că solifenacin și tamsulosin sunt metabolizați de CYP3A4, sunt posibile interacțiuni farmacocinetice cu inductori ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină), care pot reduce concentrația plasmatică de solifenacin și tamsulosin.

#### *Alte interacțiuni*

Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile pentru fiecare substanță activă în parte.

#### Solifenacin

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

#### Tamsulosin

- Administrarea concomitentă cu alți antagoniști ai receptorilor alfa1-adrenergici poate fi urmată de hipotensiune arterială.
- *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 a modificat fracția liberă de diazepam, propranolol, triclormetiazidă sau clormadinonă. Cu toate acestea, diclofenacul și warfarina ar putea crește rata de excreție a tamsulosin.
- Administrarea concomitentă cu furosemid determină scăderea concentrației plasmatice de tamsulosin, dar, având în vedere că valorile rămân în intervalul normal, utilizarea concomitentă este considerată acceptabilă.
- Studiile *in vitro* cu tamsulosin au demonstrat că, la concentrații terapeutice, tamsulosin nu inhibă enzimele CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni între tamsulosin și medicamentele metabolizate pe calea acestor enzime CYP.
- Nu au fost observate interacțiuni la administrarea concomitentă de tamsulosin cu atenolol, enalapril sau teofilină.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### *Fertilitatea*

Efectul combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin asupra fertilității nu a fost stabilit. Studiile cu solifenacin sau tamsulosin la animale nu indică prezența unor efecte nocive asupra fertilității și dezvoltării embrionare precoce (vezi pct. 5.3).

În studiile clinice pe termen scurt și lung cu tamsulosin au fost observate tulburări de ejaculare. În faza de după punere pe piață a medicamentului, au fost raportate cazuri de tulburări de ejaculare, ejaculare retrogradă și incapacitate de a ejacula.

#### *Sarcina și alăptarea*

ZELIFTAN nu este indicat pentru administrare la femei.

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

Nu au fost realizate studii cu privire la efectele combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați despre posibila apariție a efectelor de amețală, vedere încețoșată, fatigabilitate și,

mai puțin frecvent, somnolență, ceea ce ar putea afecta negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

ZELIFTAN poate determina efecte anticolinergice nedorite, în general de severitate ușoară sau moderată. Reacții adverse raportate cel mai frecvent din studiile clinice desfășurate în cadrul programului de dezvoltare a combinației succinat de solifenacin 6 mg/clorhidrat de tamsulosin 0,4 mg au fost xerostomie (9,5%), urmată de constipație (3,2%) și dispepsie (inclusiv durere abdominală; 2,4%). Alte reacții adverse frecvente sunt amețelă (inclusiv vertij; 1,4%), vedere încetoșată (1,2%), fatigabilitate (1,2%) și tulburări de ejaculare (inclusiv ejaculare retrogradă; 1,5%). Retenția urinară acută (0,3%; mai puțin frecventă) este cea mai gravă reacție adversă observată în timpul tratamentului cu combinația succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin din studiile clinice.

##### Lista reacțiilor adverse în formă de tabel

În tabelul de mai jos, coloana „frecvența cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin” reflectă frecvența reacțiilor adverse observate în studiile clinice cu design dublu-orb desfășurate în cadrul programului de dezvoltare a combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin (pe baza raportării evenimentelor adverse asociate tratamentului de cel puțin doi pacienți, cu o frecvență mai mare decât pentru placebo în studiile clinice cu design dublu-orb).

Coloanele „frecvența cu solifenacin” și „frecvența cu tamsulosin” reflectă frecvența reacțiilor adverse (RA) raportate anterior pentru una dintre substanțele active componente (așa cum este prezentat în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru solifenacin 5 mg și 10 mg și, respectiv, tamsulosin 0,4 mg), care pot apărea și la administrarea ZELIFTAN (unele dintre acestea nu au fost observate în studiile clinice desfășurate în cadrul programului de dezvoltare a combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin).

Frecvența reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe/Termen preferat	Frecvența RA observate în programul de dezvoltare a combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin	Frecvența RA observate separate pentru fiecare substanță activă	
		Solifenacin 5 mg și 10 mg#	Tamsulosin 0.4 mg#
<b>Infecții și infestări</b>			
Infecție de tract urinar		Mai puțin frecvente	
Cistită		Mai puțin frecvente	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
Reacție anafilactică		Cu frecvență necunoscută *	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Apetit scăzut		Cu frecvență necunoscută *	
Hiperpotasemie		Cu frecvență necunoscută *	
<b>Tulburări psihice</b>			
Halucinații		Foarte rare *	
Stare de confuzie		Foarte rare *	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe/Termen preferat	Frecvența RA observate în programul de dezvoltare a combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin	Frecvența RA observate separate pentru fiecare substanță activă	
		Solifenacin 5 mg și 10 mg#	Tamsulosin 0.4 mg#
Delir		Cu frecvență necunoscută *	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Amețeală	Frecvente	Rare*	Frecvente
Somnolență		Mai puțin frecvente	
Disgeuzie		Mai puțin frecvente	
Cefalee		Rare*	Mai puțin frecvente
Sincopă			Rare
<b>Tulburări oculare</b>			
Vedere încețoșată	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută *
Sindrom intraoperator de iris flasc (IFIS)			Cu frecvență necunoscută **
Xeroftalmie		Mai puțin frecvente	
Glaucom		Cu frecvență necunoscută *	
Tulburări de vedere			Cu frecvență necunoscută *
<b>Tulburări cardiace</b>			
Palpitații		Cu frecvență necunoscută *	Mai puțin frecvente
Torsada vârfurilor		Cu frecvență necunoscută *	
Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă		Cu frecvență necunoscută *	
Fibrilație atrială		Cu frecvență necunoscută *	Cu frecvență necunoscută *
Aritmie			Cu frecvență necunoscută *
Tahicardie		Cu frecvență necunoscută *	Cu frecvență necunoscută *
<b>Tulburări vasculare</b>			
Hipotensiune arterială ortostatică			Mai puțin frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Rinită			Mai puțin frecvente
Uscăciune nazală		Mai puțin frecvente	
Dispnee			Cu frecvență necunoscută *
Disfonie		Cu frecvență necunoscută *	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe/Termen preferat	Frecvența RA observate în programul de dezvoltare a combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin	Frecvența RA observate separate pentru fiecare substanță activă	
		Solifenacin 5 mg și 10 mg#	Tamsulosin 0.4 mg#
Epistaxis			Cu frecvență necunoscută *
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Xerostomie	Frecvente	Foarte frecvente	
Dispepsie	Frecvente	Frecvente	
Constipație	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Greață		Frecvente	Mai puțin frecvente
Durere abdominală		Frecvente	
Boală de reflux gastroesofagian		Mai puțin frecvente	
Diaree			Mai puțin frecvente
Uscăciunea gâtului		Mai puțin frecvente	
Vărsături		Rare*	Mai puțin frecvente
Obstrucție la nivelul colonului		Rare	
Formarea de fecaloame		Rare	
Ileus		Cu frecvență necunoscută *	
Disconfort abdominal		Cu frecvență necunoscută *	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
Tulburări hepatice		Cu frecvență necunoscută *	
Valori anormale ale testelor funcționale hepatice		Cu frecvență necunoscută *	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Prurit	Mai puțin frecvente	Rare*	Mai puțin frecvente
Xerodermie		Mai puțin frecvente	
Eruptie cutanată tranzitorie		Rare*	Mai puțin frecvente
Urticarie		Foarte rare*	Mai puțin frecvente
Angioedem		Foarte rare*	Rare
Sindrom Stevens-Johnson			Foarte rare
Eritem polimorf		Foarte rare*	Cu frecvență necunoscută *
Dermatită exfoliativă		Cu frecvență necunoscută *	Cu frecvență necunoscută *
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe/Termen preferat	Frecvența RA observate în programul de dezvoltare a combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin	Frecvența RA observate separate pentru fiecare substanță activă	
		Solifenacin 5 mg și 10 mg#	Tamsulosin 0.4 mg#
Slăbiciune musculară		Cu frecvență necunoscută *	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Retenție urinară***	Mai puțin frecvente	Rare	
Dificultate la urinare		Mai puțin frecvente	
Insuficiență renală		Cu frecvență necunoscută *	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>			
Tulburări de ejaculare, inclusiv ejaculare retrogradă și incapacitate de ejaculare	Common		Common
Priapism			Very rare
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Fatigabilitate	Frecvente	Mai puțin frecvente	
Edem periferic		Mai puțin frecvente	
Astenie			Mai puțin frecvente

#: RA incluse în acest tabel pentru solifenacin și tamsulosin sunt RA prezentate în rezumatele caracteristicilor ambelor medicamente.

\*: din raportări după punerea pe piață. Deoarece aceste evenimente raportate spontan provin din experiența după punerea pe piață la nivel global, frecvența evenimentelor și rolul solifenacin sau tamsulosin, precum și relația de cauzalitate nu pot fi determinate cu siguranță.

\*\* : din raportări după punerea pe piață, observate în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă și glaucom.

\*\*\*: vezi pct. 4.4.

#### *Siguranța pe termen lung a tratamentului cu combinația succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin*

Profilul reacțiilor adverse pe o perioadă de tratament de până la 1 an a fost similar cu cel observat în studiile cu durată de 12 săptămâni. Combinația succinat de solifenacin și clorhidrat de tamsulosin este bine tolerată și nicio reacție adversă specifică nu a fost asociată cu administrarea pe termen lung.

#### *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Pentru retenția urinară vezi pct. 4.4.

#### *Vârstnici*

Indicația aprobată pentru ZELIFTAN, pentru tratamentul simptomelor moderate până la severe de stocare a vezicii urinare (imperiozitate micțională, creșterea frecvenței micțiunilor) și a simptomelor de golire a vezicii urinare asociate cu HBP, se adresează unor afecțiuni care apar la bărbații vârstnici. Studiile clinice din programul de dezvoltare a combinației succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin au fost realizate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 45 și 91 de ani, cu o vârstă medie de 65 ani. Reacțiile adverse la vârstnici au fost similare cu cele observate la pacienții mai tineri.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la



Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### *Simptome*

Administrarea unei supradoze cu combinația solifenacin și tamsulosin poate să determine efecte anticolinergice severe plus hipotensiune arterială acută. Cea mai mare doză administrată accidental într-un studiu clinic corespunde la 126 mg succinat de solifenacin și 5,6 mg clohidrat de tamsulosin. Această doză a fost bine tolerată, iar singura reacție adversă raportată a fost xerostomie ușoară pe o perioadă de 16 zile.

### *Tratament*

În eventualitatea unei supradoze cu solifenacin și tamsulosin, pacientul trebuie tratat cu cărbune activat. Lavajul gastric este eficace dacă este efectuat în decurs de o oră de la ingestie, dar nu trebuie indusă emeza.

Similar cu alte anticolinergice, simptomele de supradozaj datorită componentei solifenacin pot fi tratate astfel:

- Efectele nervos-centrale anticolinergice severe, cum sunt halucinațiile sau simptomele de excitație intensă: tratate cu fizostigmină sau carbacol.
- Convulsiile sau excitațiile intense: tratate cu benzodiazepine.
- Insuficiența respiratorie: tratată prin instituirea respirației artificiale.
- Tahicardia: tratament simptomatic, dacă este necesar. Beta-blocantele trebuie utilizate cu precauție, deoarece supradozajul concomitent cu tamsulosin ar putea induce hipotensiune severă.
- Retenția urinară: tratată prin cateterizare urinară.

Similar cu alte antimuscarinice, în caz de supradozaj, este necesară atenție specială la pacienții cu risc cunoscut pentru apariția intervalului QT prelungit (de exemplu, cu hipopotasemie, bradicardie sau administrarea concomitentă de medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QT) și în cazul celor cu afecțiuni cardiace relevante pre-existente (de exemplu, ischemie miocardică, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă).

Hipotensiunea arterială acută, care poate apărea după supradozaj datorită componentei tamsulosin, trebuie tratată simptomatic. Este puțin probabil ca hemodializa să fie eficientă, deoarece tamsulosin se leagă foarte puternic de proteinele plasmatiche.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici, codul ATC: G04CA53

#### *Mecanism de acțiune*

ZELIFTAN este un comprimat cu o combinație în doză fixă, care conține două substanțe active, solifenacin și tamsulosin. Aceste medicamente au mecanisme de acțiune complementare și independente în tratamentul simptomelor de tract urinar inferior (LUTS) asociate cu HBP, cu simptome de stocare a vezicii urinare.

Solifenacin este un antagonist competitiv și selectiv al receptorilor muscarinici și nu prezintă nicio afinitate relevantă pentru alți receptori, alte enzime sau canale ionice care au fost testate. Solifenacin prezintă cea mai mare afinitate pentru receptorii muscarinici M3, urmați de receptorii muscarinici M1 și M2.

Tamsulosin este un antagonist al receptorilor alfa1-adrenergici (AR). Se leagă selectiv și competitiv de receptorii alfa1-adrenergici post-sinaptici, mai ales de subtipurile alfa1A și alfa1D și este un antagonist potent la nivelul tractului urinar inferior.

#### *Efecte farmacodinamice*

Comprimatele ZELIFTAN conțin două substanțe active cu mecanisme de acțiune complementare și independente în tratamentul simptomelor de tract urinar inferior (LUTS) asociate cu HBP, cu simptome de stocare a vezicii urinare:

- Solifenacin ameliorează simptomele funcționale de stocare asociate eliberării non-neuronale de acetilcolină, care activează receptorii M3 din vezica urinară. Acetilcolina eliberată la nivel non-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 a vezicii urinare.

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

Eficacitatea a fost demonstrată într-un studiu pivot de fază 3 la pacienți cu LUTS și HBP cu simptome de golire (obstructive) și cel puțin stadiul prezentat în continuare pentru simptomele de stocare (iritative)  $\geq 8$  micțiuni/24 de ore și  $\geq 2$  episoade de imperiozitate micțională/24 de ore.

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin a dovedit îmbunătățirea semnificativă statistic, la finalul studiului față de momentul inițial, comparativ cu placebo, a celor două criterii primare, a scorului total la Chestionarul Internațional al Simptomelor Prostatice (IPSS) și a scorului total al simptomelor de imperiozitate și frecvență urinară, precum și a criteriilor secundare privind imperiozitatea, frecvența micțională, volumul urinar mediu per micțiune, nicturia, a sub-scorurilor simptomelor de golire vezicală, de stocare și de calitatea vieții din IPSS, a scorurilor la Chestionarul simptomelor de vezică hiperactivă (OAB-q) – Problematika asociată afecțiunii și Calitatea vieții asociată stării de sănătate (HRQoL), incluzând toate sub-scorurile (acceptare, îngrijorare, calitatea somnului și componenta socială).

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin s-a dovedit superior față de tamsulosin OCAS în îmbunătățirea scorului total al simptomelor de imperiozitate și frecvență urinară, precum și în ceea ce privește reducerea frecvenței micționale, a volumului urinar mediu per micțiune și a sub-scorului de stocare pe IPSS. Acestea au fost asociate cu îmbunătățirea semnificativă a scorurilor totale IPS QoL și OAB-q HRQoL, inclusiv pentru toate sub-scorurile. Mai mult, așa cum se anticipa, succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin i a fost noninferior 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 a dozelor multiple a demonstrat că administrarea succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin este urmată de o expunere comparabilă cu cea observată după administrarea în asociere a comprimatelor separate de solifenacin și tamsulosin OCAS în aceleași doze.

#### *Absorbție*

După administrarea de doze multiple 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 corespunzătoare ale  $C_{max}$  pentru solifenacin au variat între 26,5 ng/ml și 32,0 ng/ml, iar  $C_{max}$  pentru tamsulosin au variat între 6,56 ng/ml și 13,3 ng/ml. Valorile ASC pentru solifenacin au variat între 528 ng.h/ml și 601 ng.h/ml, iar pentru tamsulosin între 97,1 ng.h/ml și 222

ng.h/ml. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 90% pentru solifenacin și se estimează că din tamsulosin se absoarbe un procent de 70% până la 79%.

A fost realizat un studiu pentru observarea efectului alimentelor asupra unei doze unice, în care succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin a fost administrat în condiții de post alimentar, după un mic dejun hipolipidic, hipocaloric și după un mic dejun hiperlipidic, hipercaloric. După micul dejun hiperlipidic, hipercaloric a fost observată o creștere de 54% față de administrarea în post alimentar a  $C_{max}$  pentru componenta tamsulosin din succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, iar creșterea ASC a fost de 33%. Micul dejun hipolipidic, hipocaloric nu a influențat farmacocinetica tamsulosin. Farmacocinetica componentei solifenacin nu a fost influențată nici de micul dejun hipolipidic, hipocaloric, nici de cel hiperlipidic, hipercaloric.

Administrarea concomitentă de solifenacin și tamsulosin OCAS a avut ca rezultat creșterea de 1,19 ori a  $C_{max}$  și de 1,24 ori a ASC pentru tamsulosin, comparativ cu administrarea separată numai a comprimatelor de tamsulosin OCAS. Nu au fost observate efecte ale tamsulosin asupra farmacocineticii solifenacin.

#### *Eliminare*

După o singură administrare a succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin,  $t_{1/2}$  pentru solifenacin a fost în intervalul 49,5 ore – 53,0 ore și pentru tamsulosin între 12,8 ore și 14,0 ore.

Administrarea concomitentă de doze multiple de verapamil 240 mg q.d. și succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin a avut ca rezultat creșterea cu 60% a  $C_{max}$  și cu 63% a ASC pentru solifenacin, iar pentru tamsulosin,  $C_{max}$  a crescut cu 115% și ASC cu 122%. Modificările  $C_{max}$  și ASC un sunt considerate clinic relevante.

Analiza datelor de farmacocinetică din studiile de fază 3 a arătat că variabilitatea intra-individuală a farmacocineticii tamsulosin a fost dependentă de diferențele de vârstă, înălțime și concentrațiile plasmatică ale  $\alpha$ 1-glicoproteinei acide. Creșterea în vârstă și creșterea concentrației plasmatică a  $\alpha$ 1-glicoproteinei acide s-au asociat cu creșterea ASC, iar creșterea în înălțime s-a asociat cu reducerea ASC. Aceiași factori au dus la modificări similare ale farmacocineticii solifenacinei. În plus, creșterea concentrației de gama-glutamil transpeptidază s-a asociat cu valori mai mari ale ASC. Aceste modificări ale ASC nu sunt considerate relevante clinic.

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

#### Solifenacin

##### *Absorbție*

Pentru comprimatele de solifenacin,  $t_{max}$  este independent de doză și  $C_{max}$  este atinsă după 3 până la 8 ore după administrări multiple. Creșterea  $C_{max}$  și ASC este direct proporțională cu doze cuprinse între 5 mg și 40 mg. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 90%.

##### *Distribuție*

Volumul aparent de distribuție pentru solifenacin după administrare intravenoasă este de aproximativ 600 litri. Aproximativ 98% din solifenacin se leagă de proteinele plasmatică, mai ales de  $\alpha$ 1-glicoproteina acidă.

##### *Metabolizare*

Solifenacin prezintă un efect redus la primul pasaj, fiind metabolizat lent. Solifenacin este metabolizat extensiv la nivel hepatic, în principal de enzimele sistemului CYP3A4. Cu toate acestea, există și căi metabolice alternative, care pot contribui la metabolizarea solifenacin. Clearance-ul sistemic al solifenacin este de aproximativ 9,5 l/oră. După administrare orală, alături de solifenacin au fost identificați în plasmă un metabolit farmacologic activ (4R-hidroxi solifenacin) și 3 metaboliți inactivi (N-glucuronid, N-oxid și 4R-hidroxi1- N-oxid de solifenacin).

##### *Eliminare*

După administrarea unei doze unice de 10 mg solifenacin [marcat 14C], aproximativ 70% din radioactivitate a fost detectată în urină și 23% în fecale după 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,  $t_{max}$  este atins în 4 până la 6 ore după administrări multiple a 0,4 mg/zi, cu creșterea  $C_{max}$  și ASC direct proporțional cu doze cuprinse între 0,4 mg și 1,2 mg. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 57%.

#### *Distribuție*

Volumul de distribuție pentru tamsulosin după administrare intravenoasă este de aproximativ 16 litri. Aproximativ 99% din tamsulosin se leagă de proteinele plasmatiche, mai ales de  $\alpha 1$ -glicoproteina acidă.

#### *Metabolizare*

Tamsulosin prezintă un efect redus la primul pasaj, fiind metabolizat lent. Tamsulosin este metabolizat extensiv la nivel hepatic, în principal de enzimele CYP3A4 și CYP2D6. Clearance-ul sistemic al tamsulosin este de aproximativ 2,9 l/oră. În cea mai mare parte, tamsulosin este prezent în plasmă ca substanță activă nemodificată. Niciunul dintre metaboliți nu este mai activ decât substanța de bază.

#### *Eliminare*

După administrarea unei doze unice de 0,2 mg tamsulosin [marcat  $^{14}C$ ], aproximativ 76% din radioactivitate a fost detectată în urină și 21% în fecale după o săptămână. În urină, aproximativ 9% din radioactivitate este recuperată ca substanță activă nemodificată; aproximativ 16% ca sulfat de tamsulosin o-deetilat și 8% ca acid acetic o-etoxifenoxi.

## **Caracteristici la grupe specifice de pacienți**

### *Vârstnici*

În studiile de farmacologie și în cele biofarmaceutice, vârsta subiecților a variat între 19 și 79 de ani. După administrarea de succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin, cea mai mare expunere a fost observată la vârstnici, deși a fost obținută suprapunerea aproape completă cu valorile individuale obținute la subiecți mai tineri. Aceste rezultate au fost confirmate de analiza datelor de farmacocinetică din studii de fază 2 și 3. ZELIFTAN poate fi utilizat la pacienți vârstnici.

### *Insuficiență renală*

#### Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin

ZELIFTAN poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată, dar trebuie utilizat cu precauție la pacienți 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 pentru fiecare substanță componentă, la pacienți cu insuficiență renală.

### Solifenacin

Valorile ASC și  $C_{max}$  ale solifenacin la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu au fost semnificativ diferite de cele observate la voluntari sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul la creatinină  $\leq 30$  ml/minut), expunerea la solifenacin a fost semnificativ mai mare decât în lotul de control, cu o creștere a  $C_{max}$  de aproximativ 30%, a ASC de peste 100% și a  $t_{1/2}$  de mai mult de 60%. A fost observată o legătură semnificativă între clearance-ul creatininei și cel al solifenacin. Nu a fost studiată farmacocinetica la pacienți care efectuează hemodializă.

### Tamsulosin

Farmacocinetica tamsulosin a fost comparată între un grup de 6 pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată ( $30 \leq ClCr < 70$  ml/minut/ $1,73$  m<sup>2</sup>) sau severă ( $< 30$  ml/minut/ $1,73$  m<sup>2</sup>) și un grup de 6 subiecți sănătoși ( $ClCr > 90$  ml/minut/ $1,73$  m<sup>2</sup>). Cu toate că a fost observată modificarea concentrației plasmatiche totale de tamsulosin ca rezultat al afectării legării de  $\alpha 1$ -glicoproteina acidă, concentrația fracției libere (activă) a clorhidratului de tamsulosin, precum și clearance-ul intrinsec au rămas relativ constante. Pacienții cu boală renală în stadiu terminal ( $ClCr < 10$  ml/minut/ $1,73$  m<sup>2</sup>) nu au fost studiați.

### *Insuficiență hepatică*

#### Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin

ZELIFTAN poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau 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 substanță componentă, la pacienți cu insuficiență hepatică.

#### Solifenacin

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

#### Tamsulosin

Farmacocinetica tamsulosin a fost comparată între un grup de 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) și un grup de 8 subiecți sănătoși. Cu toate că a fost observată modificarea concentrației plasmatice totale de tamsulosin ca rezultat al afectării legării de  $\alpha_1$ -glicoproteina acidă, concentrația fracției libere (activă) a clorhidratului de tamsulosin nu s-a modificat semnificativ și a fost observată doar creșterea modestă (32%) a clearance-ului intrinsec al fracțiunii ne-legate a tamsulosin. Tamsulosin nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost realizate studii non-clinice cu succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin. Solifenacin și tamsulosin au fost evaluate extensiv separat în studii de toxicitate la animale și rezultatele au fost consistente cu acțiunile farmacologice cunoscute. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, fertilitatea, dezvoltarea embriofetală, genotoxicitatea și potențialul cancerigen și nu ridică probleme de potențare sau sinergism al efectelor adverse atunci când solifenacin și tamsulosin sunt combinate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Stratul de tamsulosin - stratul cu eliberare modificată

Celuloză microcristalină (E460)  
Macrogol, masă moleculară mare  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)  
Stearat de magneziu (E470b)  
Butilhidroxitoluen (E321)

#### Stratul de solifenacin - stratul cu eliberare imediată

Hidrogenfosfat de calciu (E341)  
Celuloză microcristalină (E460)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)  
Hidroxiopropil celuloză de joasă substituție (E463)  
Stearat de magneziu (E470b)

#### Înveliș filmat

Hipromeloză (E464)  
Macrogol  
Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie de carton care conține blistere din PA-Al-PVC/Al sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PA-Al-PVC/Al.

Dimensiuni de ambalaj:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 sau 200 comprimate (în blistere)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 sau 200 x 1 comprimate (în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate)

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10

Republica Cehă

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14891/2023/01-16

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Februarie 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2023