

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma 6 mg/0,4 mg comprimate cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține succinat de solifenacin 6 mg, care corespunde la solifenacin 4,5 mg și clorhidrat de tamsulosin 0,4 mg, care corespunde la tamsulosin 0,37 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată

Fiecare comprimat este filmat, de culoare roșie, rotund, biconvex, cu diametrul de aproximativ 9 mm și gravat cu "T7S" pe o față.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul simptomelor moderate până la severe ale afectării funcției de stocare a urinei (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 administrareDoze

Bărbați adulți, inclusiv vârstnici

Un comprimat Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma (6 mg/0,4 mg) o dată pe zi, administrat pe cale orală, cu sau fără alimente. Doza zilnică maximă este de un comprimat de Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma (6 mg/0,4 mg).

Grupe speciale de paciențiInsuficiență renală

Nu a fost studiat efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii medicamentului Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma. Cu toate acestea, efectul individual al substanțelor active asupra farmacocineticii este bine cunoscut (vezi pct. 5.2). Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei > 30 ml/minut). Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/minut) trebuie tratați cu prudență, iar doza zilnică maximă la acești pacienți este de un comprimat Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma (6 mg/0,4 mg) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii medicamentului Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma. Cu toate acestea, efectul individual al substanțelor active asupra farmacocineticii este bine cunoscut (vezi pct. 5.2). Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma 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 prudență, iar doza zilnică maximă la acești pacienți este de un comprimat Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma (6 mg/0,4 mg). Utilizarea Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma 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 Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma trebuie limitată la un comprimat (6 mg/0,4 mg). Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma trebuie utilizat cu prudență 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 nicio indicație relevantă privind utilizarea Solifenacin/Tamsulosin Gemax Pharma la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Comprimatul trebuie înghițit întreg, intact, fără a mușca din acesta și fără a-l mesteca. Nu zdrobiți comprimatul.

4.3 Contraindicații

- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) 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 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

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

- insuficiență renală severă,
- risc de retenție urinară,
- afecțiuni obstructive gastro-intestinale,
- risc de scădere a motilității gastro-intestinale,
- hernie hiatală/reflux gastro-esofagian și/sau cărora li se administrează concomitent medicamente (precum 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 inițierea tratamentului cu Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin trebuie evaluate alte cauze ale urinării frecvente (insuficiență cardiacă sau boli renale). În cazul prezenței unei infecții de tract urinar, trebuie inițiat tratamentul antibiotic corespunzător.

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

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

La unii pacienți cărora li s-a administrat succinat de solifenacin au fost raportate reacții anafilactice. La pacienții care dezvoltă reacții anafilactice, tratamentul cu Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin 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 cazuri rare, poate duce la apariția sincopei. Pacienții la care se inițiază tratament cu Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin trebuie atenționați 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, la unii pacienți sub tratament sau cărora li s-a administrat anterior clorhidrat de tamsulosin, a fost observat sindromul intraoperator de iris flasc (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS, o variantă a sindromului de pupilă mică). IFIS poate crește riscul de complicații oculare în timpul și ulterior intervenției chirurgicale. Prin urmare, inițierea tratamentului cu Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin nu este recomandată la pacienții programați pentru intervenție chirurgicală pentru cataractă sau glaucom. Întreruperea tratamentului cu Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin cu 1-2 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală pentru cataractă sau glaucom a fost considerată ca fiind utilă în cazuri izolate, 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 urmează tratament sau au urmat tratament cu Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin pentru a asigura măsurile corespunzătoare în cazul apariției IFIS 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 administrat în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu ketoconazol, la pacienți cu fenotip de metabolizator lent al CYP2D6 sau la cei care utilizează inhibitori puternici ai CYP2D6, de exemplu, paroxetină.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu orice alte medicamente cu proprietăți anticolinergice ar putea avea ca rezultat efecte terapeutice mai pronunțate și reacții adverse. După oprirea tratamentului cu Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin, trebuie lăsat un interval de aproximativ o săptămână înainte de începerea oricărui tratament anticolinergic. Efectul terapeutic al solifenacinului poate fi redus prin administrarea concomitentă de agoniști 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, în timp ce ketoconazol în doză de 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 în doză de 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, 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 în cazul celor care utilizează deja inhibitori puternici ai CYP2D6.

Administrarea concomitentă de Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin și 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. Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin trebuie utilizat cu prudență în asociere cu inhibitori moderați ai CYP3A4.

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

Administrarea concomitentă de tamsulosin cu paroxetină, inhibitor puternic al CYP2D6 (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. Succinat de solifenacin/Clorhidratul de tamsulosin poate fi utilizat împreună cu inhibitori ai CYP2D6.

Nu a fost studiat efectul inducției enzimactice asupra farmacocineticii solifenacinului și tamsulosinului. 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 a solifenacinului și tamsulosinului.

Alte interacțiuni

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

Solifenacin

- Solifenacinul 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 se așteaptă 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 determina 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. Totuși, diclofenacul și warfarina pot crește rata de eliminare a tamsulosinului.
- Administrarea concomitentă cu furosemid determină scăderea concentrației plasmatice de tamsulosin, dar întrucât valorile rămân în intervalul normal, utilizarea concomitentă este considerată acceptabilă.
- Studiile *in vitro* cu tamsulosin au demonstrat că, la concentrații terapeutice, tamsulosinul nu inhibă enzimele CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4. Prin urmare, nu se așteaptă 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 Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin asupra fertilității nu a fost stabilit. Studiile la animale cu solifenacin sau tamsulosin nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra fertilității și dezvoltării embrionare precoce (vezi pct. 5.3).

Tulburări de ejaculare s-au observat în cadrul unor studii clinice pe termen scurt și pe termen lung cu tamsulosin. În faza post-autorizare a medicamentului, au fost raportate cazuri de tulburări de ejaculare, ejaculare retrogradă și incapacitate de a ejacula.

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 realizate studii cu privire la efectele Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați despre posibilitatea apariției amețelii, vederii încețoșate, fatigabilității și, mai puțin frecvent, somnolenței, 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

Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin poate determina efecte anticolinergice nedorite, în general de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice efectuate pentru dezvoltarea Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin 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 încețoșată (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 care a fost observată în timpul tratamentului cu Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin în timpul studiilor clinice.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, coloana „frecvența Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin” reflectă frecvența reacțiilor adverse (RA) care a fost observată în timpul studiilor clinice dublu-orb desfășurate pentru dezvoltarea Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin (pe baza raportării evenimentelor adverse asociate tratamentului care au fost raportate de cel puțin doi pacienți și care au apărut cu o frecvență mai mare decât pentru placebo în studiile clinice dublu-orb).

Coloanele „frecvența cu solifenacin” și „frecvența cu tamsulosin” reflectă frecvența reacțiilor adverse (RA) raportate anterior pentru una dintre componente individuale (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 Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin (unele dintre acestea nu au fost observate în studiile clinice desfășurate în dezvoltarea 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 ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)/Termen preferat (TP)	Frecvența RA observată în dezvoltarea Succinat de solifenacin/ Clorhidrat de tamsulosin	Frecvența RA observată separat pentru fiecare substanță activă	
		Solifenacin 5 mg și 10 mg [#]	Tamsulosin 0,4 mg [#]
Infecții și infestări			
Infecție de tract urinar		Mai puțin frecvente	
Cistită		Mai puțin frecvente	
Tulburări ale sistemului imunitar			
Reacție anafilactică		Cu frecvență necunoscută*	
Tulburări metabolice și de nutriție			
Apetit scăzut		Cu frecvență necunoscută*	
Hiperpotasemie		Cu frecvență necunoscută*	
Tulburări psihice			
Halucinații		Foarte rare*	
Stare de confuzie		Foarte rare*	
Delir		Cu frecvență necunoscută*	
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeală	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*
Sindrom intraoperator de iris flasc (IFIS)			Cu frecvență necunoscută**
Xeroftalmie		Mai puțin frecvente	
Glaucom		Cu frecvență necunoscută*	
Tulburări de vedere			Cu frecvență necunoscută*
Tulburări cardiace			
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*

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)/Termen preferat (TP)	Frecvența RA observată în dezvoltarea Succinat de solifenacin/ Clorhidrat de tamsulosin	Frecvența RA observată separat pentru fiecare substanță activă	
		Solifenacin 5 mg și 10 mg [#]	Tamsulosin 0,4 mg [#]
Aritmie			Cu frecvență necunoscută*
Tahicardie		Cu frecvență necunoscută*	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări vasculare			
Hipotensiune ortostatică			Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Rinită			Mai puțin frecvente
Uscăciune nazală		Mai puțin frecvente	
Dispnee			Cu frecvență necunoscută*
Disfonie		Cu frecvență necunoscută*	
Epistaxis			Cu frecvență necunoscută*
Tulburări gastro-intestinale			
Xerostomie	Frecvente	Foarte frecvente	
Dispepsie	Frecvente	Frecvente	
Constipație	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Greață		Frecvente	Mai puțin frecvente
Dureri abdominale		Frecvente	
Boala de reflux gastro-esofagian		Mai puțin frecvente	
Diaree			Mai puțin frecvente
Uscăciunea gâtului		Mai puțin frecvente	
Vărsături		Rare*	Mai puțin frecvente
Obstrucție la nivelul colonului		Rare	
Formare de fecalom		Rare	
Ileus		Cu frecvență necunoscută*	
Disconfort abdominal		Cu frecvență necunoscută*	
Tulburări hepatobiliare			
Tulburări hepatice		Cu frecvență necunoscută*	
Valori anormale ale testelor funcției hepatice		Cu frecvență necunoscută*	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)/Termen preferat (TP)	Frecvența RA observată în dezvoltarea Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin	Frecvența RA observată separat pentru fiecare substanță activă	
		Solifenacin 5 mg și 10 mg [#]	Tamsulosin 0,4 mg [#]
Prurit	Mai puțin frecvente	Rare*	Mai puțin frecvente
Xerodermie		Mai puțin frecvente	
Erupții cutanate		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*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Slăbiciune musculară		Cu frecvență necunoscută*	
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Retenție urinară***	Mai puțin frecvente	Rare	
Dificultăți la micțiune		Mai puțin frecvente	
Insuficiență renală		Cu frecvență necunoscută*	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			
Tulburări de ejaculare, inclusiv ejaculare retrogradă și incapacitate de ejaculare	Frecvente		Frecvente
Priapism			Foarte rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
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 de după punerea pe piață la nivel global, frecvența evenimentelor și rolul solifenacinului sau tamsulosinului, precum și relația de cauzalitate a acestora nu pot fi determinată cu siguranță.

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

***: vezi pct. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin

Profilul reacțiilor adverse observate pe o perioadă de tratament de până la 1 an a fost similar cu cel observat în studiile cu durată de 12 săptămâni. Medicamentul este bine tolerat și nu a fost asociat cu reacții adverse specifice utilizării pe termen lung.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pentru retenția urinară vezi pct. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

Vârstnici

Indicația terapeutică pentru Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin este tratamentul simptomelor moderate până la severe ale afectării funcției de stocare a urinei (imperiozitate micțională, creșterea frecvenței micțiunilor) și a simptomelor de golire a vezicii urinare asociate cu hiperplazia benignă de prostată (HBP), o afecțiune care afectează bărbații vârstnici. Studiile clinice din programul de dezvoltare a 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

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul cu combinația de solifenacin și tamsulosin poate determina 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 clorhidrat de tamsulosin. Această doză a fost bine tolerată, iar singura reacție adversă raportată a fost xerostomie ușoară timp de 16 zile.

Tratament

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

Ca și în cazul altor anticolinergice, simptomele de supradozaj cauzate de componenta solifenacin pot fi tratate astfel:

- Efectele anticolinergice severe la nivel sistemului nervos central, 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 prudență, deoarece supradozajul concomitent cu tamsulosin ar putea induce hipotensiune arterială severă.
- Retenția urinară: tratată prin cateterizare.

Ca și în cazul altor antimuscarinice, în caz de supradozaj, trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu risc cunoscut de prelungire a intervalului QT (de exemplu, cu hipopotasemie, bradicardie sau administrare concomitentă de medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT) și în cazul celor cu afecțiuni cardiace preexistente relevante (de exemplu, ischemie miocardică, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă).

Hipotensiunea arterială acută, care poate apărea după supradozajul cauzat de componenta tamsulosin, trebuie tratată simptomatic. Este puțin probabil ca hemodializa să fie utilă, deoarece tamsulosinul se leagă în proporție foarte mare de proteinele plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor alfa-adrenergici, codul 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 complementare și independente în tratamentul simptomelor de tract urinar inferior (LUTS) asociate cu HBP, cu simptome de stocare a vezicii urinare.

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

Tamsulosinul este un antagonist al receptorilor alfa₁-adrenergici (AR). Se leagă selectiv și competitiv de receptorii alfa₁-adrenergici post-sinaptici, mai ales de subtipurile alfa_{1A} și alfa_{1D} și este un antagonist potent la nivelul tractului urinar inferior.

Efecte farmacodinamice

Comprimatele de Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin conțin două substanțe active cu efecte independente și complementare în tratamentul simptomelor de tract urinar inferior (LUTS) asociate cu HBP, cu simptome ale afectării funcției de stocare a urinei:

Solifenacinul 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 de urinare.

Tamsulosinul 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 afectării funcției de stocare a urinei.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea a fost demonstrată într-un studiu pivot de fază 3 la pacienți cu LUTS asociat cu HBP cu simptome ale afectării funcției de stocare a urinei (obstructive) și cel puțin stadiul prezentat în continuare pentru simptomele de stocare (iritative):

≥ 8 micțiuni/24 de ore și ≥ 2 episoade de imperiozitate micțională/24 de ore.

Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin a dovedit îmbunătățirea semnificativă statistic de la momentul inițial până la finalul studiului comparativ cu placebo, a celor două criterii primare, a scorului total al Chestionarul Internațional al Simptomelor Prostatice (IPSS) și a Scorului Total al simptomelor de Imperiozitate și Frecvență micțională, precum și a criteriilor secundare privind imperiozitatea, frecvența micțională, volumul urinar mediu per micțiune, nicturia, a sub-scorurilor simptomelor de golire vezicală din IPSS, de stocare și de calitatea vieții din IPSS (QoL), a scorurilor pentru Chestionarul simptomelor de Vezică Hiperactivă (OAB-q) Problematika asociată afecțiunii și Calitatea Vieții Asociată stării de Sănătate OAB-q (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 ceea ce privește îmbunătățirea Scorului Total al simptomelor de Imperiozitate și Frecvență micțională, precum și în ceea ce privește reducerea frecvenței micționale, a volumului urinar mediu per micțiune și a sub-scorului simptomelor de golire vezicală din IPSS. Acestea au fost asociate cu îmbunătățirea semnificativă a scorurilor totale IPSS

QoL și OAB-Q HRQoL, inclusiv pentru toate sub-scorurile. De asemenea, conform așteptărilor, 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 cu doze multiple a demonstrat că administrarea de Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin are ca rezultat o expunere comparabilă cu cea observată după administrarea concomitentă 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, în timp ce valorile 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, în timp ce pentru tamsulosin se estimează o absorbție de 70% până la 79%.

A fost efectuat un studiu pentru observarea efectului alimentelor asupra unei doze unice, în care Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin a fost administrat în condiții de repaus 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% a C_{max} pentru componenta tamsulosin din Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin, față de administrarea în repaus alimentar, iar creșterea ASC a fost de 33%. Micul-dejun hipolipidic, hipocaloric nu a influențat farmacocinetica tamsulosinului. 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 ASC a tamsulosinului OCAS comprimate administrat în monoterapie. Nu au fost observate efecte ale tamsulosinului asupra farmacocineticii solifenacinului.

Eliminare

După o singură administrare de Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin, $t_{1/2}$ pentru solifenacin a variat de la 49,5 ore la 53,0 ore, iar pentru tamsulosin, de la 12,8 ore la 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, în timp ce pentru tamsulosin, C_{max} a crescut cu 115% și ASC cu 122%. Modificările C_{max} și ASC nu sunt considerate relevante clinic.

Analiza datelor de farmacocinetică populațională din studiile de fază 3 a arătat că variabilitatea intraindividuală a farmacocineticii tamsulosinului a fost corelată cu diferențele de vârstă, înălțime și concentrațiile plasmatiche ale α_1 - acid glicoproteinei. Creșterea în vârstă și creșterea concentrației plasmatiche a α_1 - acid glicoproteinei au fost asociate cu creșterea ASC, în timp ce creșterea în înălțime a fost asociată cu o scădere a ASC. Aceiași factori au determinat modificări similare în ceea ce privește farmacocinetica solifenacinului. În plus, creșterea concentrației de gama-glutamil transpeptidază a fost asociată 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 este atins în 3 până la 8 ore după administrarea de doze repetate. Creșterea $C_{\max}$ și ASC este direct proporțională cu doza 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 l. Aproximativ 98% din solifenacin se leagă de proteinele plasmaticе, în principal de α 1- acid glicoproteina.

Metabolizare

Solifenacinul are un efect de prim pasaj redus, fiind metabolizat lent. Solifenacinul este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic, în principal prin intermediul CYP3A4. Cu toate acestea, există și căi metabolice alternative care pot contribui la metabolizarea solifenacinului. Clearance-ul sistemic al solifenacinului este de aproximativ 9,5 l/h. După administrare orală, alături de solifenacin au fost identificați în plasmă un metabolit activ farmacologic (4R-hidroxi solifenacin) și trei metaboliți inactivi (N-glucuronid, N-oxid și 4R-hidroxi-N-oxid de solifenacin).

Eliminare

După administrarea unei doze unice de 10 mg solifenacin - [marcat cu ^{14}C], aproximativ 70% din radioactivitate a fost detectată în urină și 23% în materiile 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 după 4 până la 6 ore după administrarea de doze repetate de 0,4 mg/zi. Creșterea $C_{\max}$ și ASC este direct proporțională cu doza între 0,4 mg și 1,2 mg. Biodisponibilitatea absolută este estimată a fi aproximativ 57%.

Distribuție

Volumul de distribuție pentru tamsulosin după administrare intravenoasă este de aproximativ 16 litri. Aproximativ 99% din tamsulosin se leagă de proteinele plasmaticе, în principal de α 1- acid glicoproteina.

Metabolizare

Tamsulosinul are un efect de prim pasaj redus, fiind metabolizat lent. Tamsulosinul este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic, în principal de enzimele CYP3A4 și CYP2D6. Clearance-ul sistemic al tamsulosinului este de aproximativ 2,9 l/h. Cea mai mare parte din tamsulosin este prezentă în plasmă sub formă de substanță activă nemodificată.

Niciunul dintre metaboliți nu este mai activ decât compusul nemetabolizat.

Eliminare

După administrarea unei doze unice de 0,2 mg tamsulosin - [marcat cu ^{14}C], aproximativ 76% din radioactivitate a fost excretată în urină și 21% în materii fecale după 1 săptămână. În urină, aproximativ 9% din radioactivitate este recuperată ca tamsulosin nemodificat; aproximativ 16% ca sulfat de tamsulosin o-dietilat și 8% ca acid o-etoxi-fenoxi acetic.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiile de farmacologie clinică și în cele biofarmaceutice, vârsta subiecților a variat între 19 și 79 de ani. După administrarea de Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin, la subiecții vârstnici au fost observate valori medii ale expunerii maxime, deși a existat o suprapunere aproape completă cu valorile individuale obținute la subiecți mai tineri. Aceste rezultate au fost confirmate de date din

analiza farmacocinetică populațională din studiile în fază 2 și 3. Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin poate fi utilizat la pacienți vârstnici.

Insuficiență renală

Succinat de solifenacin/clorhidrat de tamsulosin

Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, dar trebuie utilizat cu prudență 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 referitoare la componentele individuale în ceea ce privește insuficiența renală.

Solifenacin

Valorile ASC și C_{max} pentru solifenacin la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu diferă în mod semnificativ de cele observate la voluntari sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/minut), expunerea la solifenacin a fost semnificativ mai mare decât în grupul de control, cu o creștere a C_{max} de aproximativ 30a%, a ASC mai mare de 100% și a $t_{1/2}$ mai mare de 60%. A fost observată o legătură semnificativă statistic între clearance-ul creatininei și clearance-ul solifenacinului.

Nu a fost studiată farmacocinetica la pacienți care efectuează hemodializă.

Tamsulosin

Farmacocinetica tamsulosinului a fost comparată între un grup de 6 pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($30 \leq CrCl < 70$ ml/minut/1,73 m²) sau severă (< 30 ml/minut/1,73 m²) și un grup de 6 subiecți sănătoși ($CrCl > 90$ ml/minut/1,73 m²). În timp ce s-a observat modificarea concentrației plasmatice totale de tamsulosin ca rezultat al modificării legării de α_1 - acid glicoproteina, concentrația fracției libere (active) a clorhidratului de tamsulosin, precum și clearance-ul intrinsec, au rămas relativ constante. Pacienții cu boală renală în stadiu terminal ($CrCl < 10$ ml/minut/1,73 m²) nu au fost studiați.

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 referitoare la componentele individuale în ceea ce privește insuficiența 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 solifenacinului la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Tamsulosin

Farmacocinetica tamsulosinului 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. În timp ce s-a observat modificarea concentrației plasmatice totale de tamsulosin ca rezultat al modificării legării de α_1 - acid glicoproteina, concentrația fracției libere (active) de tamsulosin nu s-a modificat în mod semnificativ și s-a observat numai creșterea modestă (32%) a clearance-ului intrinsec al fracțiunii nelegate de tamsulosin. Tamsulosinul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost realizate studii non-clinice cu Succinat de solifenacin/Clorhidrat de tamsulosin.

Solifenacinul și tamsulosinul au fost evaluate extensiv, individual 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 carcinogenitatea și nu ridică probleme de potențare sau sinergism al reacțiilor adverse atunci când solifenacin și tamsulosin se asociază.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Hidrogenofosfat de calciu
Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică (E468)
Oxid roșu de fer (E172)
Stearat de magneziu (E470b)
Macrogol cu masă moleculară mare
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Filmul comprimatului:

Hipromeloză (E464)
Oxid roșu de fer (E172)
Macrogol
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din oPA-Al-PVC/Al care conțin 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 sau 200 comprimate cu eliberare modificată sau blistere doze unitare perforate din oPA-Al-PVC/Al care conțin 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 sau 200 x 1 comprimate cu eliberare modificată.

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

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15

Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16160/2025/01-22

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025