

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тамсудил Плюс 6 mg/0,4 mg таблетки с изменено освобождаване
Tamsudil Plus 6 mg/0,4 mg modified-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230047
Доклад №	64098
ВГ/МА/МР	08-12-2023
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа слой от 6 mg солифенацинов сукцинат (solifenacin succinate), съответстващ на 4,5 mg солифенацин (solifenacin) и слой от 0,4 mg тамсулозинов хидрохлорид (tamsulosin hydrochloride), съответстващ на 0,37 mg тамсулозин (tamsulosin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване

Всяка таблетка е червена, филмирана, кръгла, двойноизпъкнала, с вдлъбнато релефно означение „6 04“ от едната страна и с диаметър 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерени до тежки симптоми на съхранение (неотложност, повишена честота на уриниране) и симптоми на изпразване, свързани с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) при мъже, които не се повлияват в достатъчна степен от лечение с монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни мъже, включително в старческа възраст

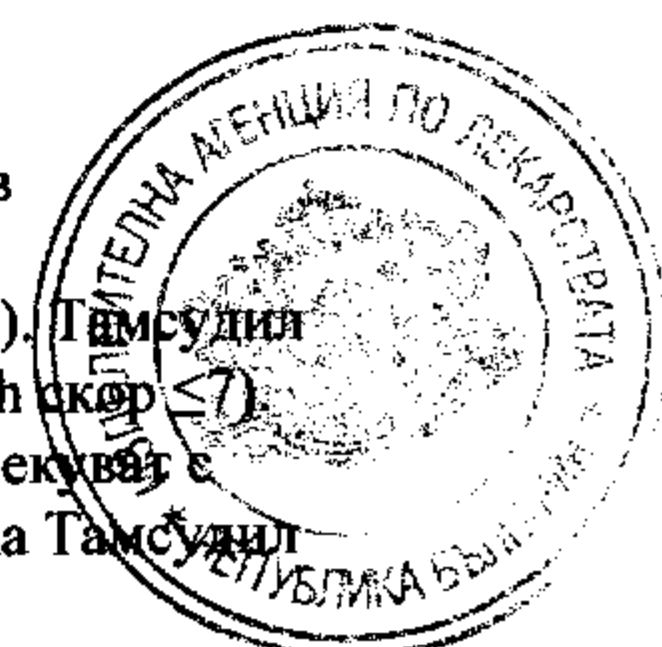
Една таблетка (6 mg/0,4 mg) Тамсудил Плюс приемана перорално веднъж дневно, със или без храна. Максималната дневна доза е една таблетка Тамсудил Плюс (6 mg/0,4 mg).

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучван. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Тамсудил Плюс може да се използва при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс >30 ml/min). Пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) трябва да се лекуват с повишено внимание, а максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Тамсудил Плюс (6 mg/0,4 mg) (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучван. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Тамсудил Плюс може да се използва при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор ≤ 7). Пациенти с умерено чернодробното увреждане (Child-Pugh скор 7-9) трябва да се лекуват с повишено внимание, а максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Тамсудил



Плюс (6 mg/0,4 mg). При пациенти с тежко чернодробното увреждане (Child-Pugh скор >9), приложението на Тамсудил Плюс е противопоказано (вж. точка 4.3).

Умерени и мощни инхибитори на цитохром P450 3A4

Максималната дневна доза на Тамсудил Плюс трябва да се ограничи до една таблетка (6 mg/0,4 mg). Тамсудил Плюс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти лекувани едновременно с умерени или мощни инхибитори на CYP3A4, напр. верапамил, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, итраконазол (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Няма съответни показания за приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид при деца и юноши.

Начин на приложение

Тамсудил Плюс е предназначен за перорално приложение. Таблетката с изменено освобождаване трябва да се приема цяла с вода, без да се дъвче, разделя или натрошава.

4.3 Противопоказания

- Пациенти със свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- Пациенти, провеждащи хемодиализа (вж. точка 5.2),
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2),
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане, които се лекуват също с мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) 3A4, напр. кетоконазол (вж. точка 4.5),
- Пациенти с умерено чернодробно увреждане, които се лекуват също с мощен CYP3A4 инхибитор, напр. кетоконазол (вж. точка 4.5),
- Пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване (включително токсичен мегаколон), миастения гравис или тесноъгълна глаукома и пациенти с риск от тези заболявания,
- Пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

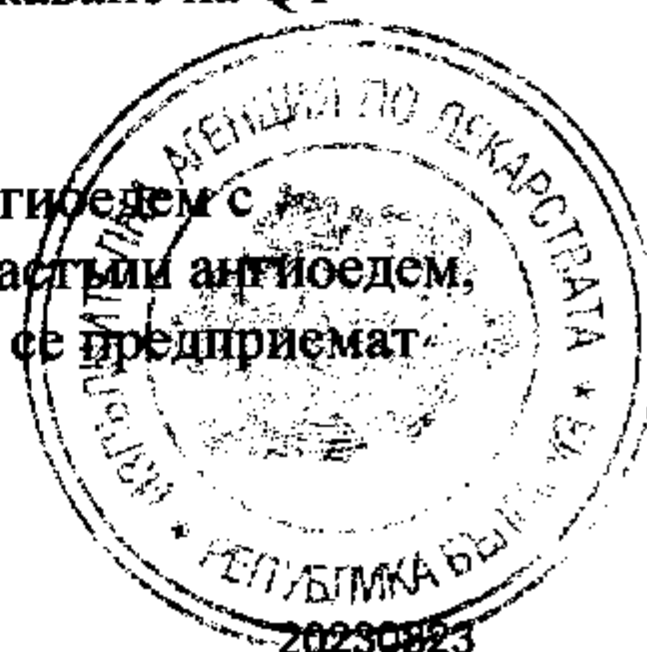
Тамсудил Плюс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с:

- тежко бъбречно увреждане,
- риск от задържане на урина,
- обструктивни стомашно-чревни заболявания,
- риск от намален мотилитет на стомашно-чревния тракт,
- хиатална херния/гастроэзофагеален рефлукс и/или пациенти, които приемат едновременно лекарствени продукти (като например бифосфонати), които могат да предизвикат или обострят езофагит,
- вегетативна невропатия.

Пациентът трябва да бъде прегледан, за да се изключи наличието на други състояния, които могат да предизвикат симптоми, подобни на тези при доброкачествена простатна хиперплазия. Преди да се започне лечение с Тамсудил Плюс трябва да се оценят други възможни причини за често уриниране (сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване). Ако е налице инфекция на пикочните пътища трябва да се назначи подходяща антибактериална терапия.

При пациенти с рискови фактори, като вече наличен синдром на удължен QT интервал и хипокалиемия, лекувани със солифенацинов сукцинат са наблюдавани удължаване на QT интервала и Torsade de Pointes.

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



При някои пациенти на лечение със солифенацинов сукцинат са докладвани анафилактични реакции. При пациенти, при които са наблюдавани анафилактични реакции, лечението с Тамсудил Плюс трябва да се прекрати и да се предприемат подходящо лечение и/или мерки.

Както с други алфа1-адренорецепторни антагонисти, така и по време на лечение с тамсулозин в индивидуални случаи може да се наблюдава понижаване на артериалното налягане, което в редки случаи може да доведе до колапс. Пациентите, започващи лечение с Тамсудил Плюс трябва да бъдат предупредени при първа поява на признаци на ортостатична хипотония (замайване, слабост) да седнат или легнат до отзвучаване на симптомите.

По време на операции за катаракта и глаукома при някои пациенти които провеждат или преди са били на лечение с тамсулозинов хидрохлорид е наблюдаван „Интраоперативен Флопи Ирис Синдром” (ИФИС, вариант на синдрома на малката зеница). ИФИС може да повиши риска от очни усложнения по време на операцията и след това. Следователно, не се препоръчва започване на лечение с Тамсудил Плюс при пациенти, при които е запланувана операция на катаракта или глаукома. Счита се, че прекратяване на лечението с Тамсудил Плюс 1-2 седмици преди операция за катаракта или глаукома би могло да помогне, но ползата от спиране на терапията все още не е установена. По време на предоперативната оценка хирургите и офталмологичните екипи трябва да преценят дали пациентите, подлежащи на операция за катаракта или глаукома провеждат лечение или са били лекувани с Тамсудил Плюс, за да се гарантира, че ще бъдат предприети подходящи мерки за справяне с ИФИС по време на операцията.

Тамсудил Плюс трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с умерени и силни инхибитори на CYP3A4 (виж точка 4.5) и не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4, напр. кетоназол, при пациенти, които са с CYP2D6 фенотип на слаби метаболитатори или използват мощни инхибитори на CYP2D6, напр. пароксетин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение с други лекарствени продукти с антихолинергични свойства може да доведе до по-изразени терапевтични ефекти и нежелани реакции. Трябва да измине интервал от около една седмица след спиране на лечението с Тамсудил Плюс преди да се започне друга антихолинергична терапия. Терапевтичният ефект на солифенацин може да се отслаби при едновременно приложение на агонисти на холинергичните рецептори.

Взаимодействия с CYP3A4 и CYP2D6 инхибитори

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

Едновременното приложение на тамсулозин с кетоназол в доза 400 mg/ден води до 2,2- и 2,8-кратно повишение на C_{max} и на AUC на тамсулозин, съответно.

Тъй като едновременното приложение с мощни инхибитори на CYP3A4, като кетоназол, ритонавир, нелфинавир и итраконазол може да доведе до повишена експозиция, както на солифенацин, така и на тамсулозин, Тамсудил Плюс трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с мощни CYP3A4 инхибитори. Тамсудил Плюс не трябва да се прилага заедно с мощни CYP3A4 инхибитори на пациенти, които са също с фенотип на слаби CYP2D6 метаболитатори или вече използват мощни CYP2D6 инхибитори.

Едновременното приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид с верапамил (умерен CYP3A4 инхибитор) води до приблизително 2,2-кратно повишение на C_{max} и AUC на тамсулозин и приблизително 1,6-кратно повишение на C_{max} и AUC на солифенацин. Тамсудил Плюс трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A4.



Едновременното приложение на тамсулозин със слабия CYP3A4 инхибитор циметидин (400 mg на всеки 6 часа) води до 1,44-кратно повишение в AUC на тамсулозин, докато C_{max} не се променя значимо. Тамсудил Плюс може да се използва със слаби CYP3A4 инхибитори.

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

Ефектът от ензимна индукция върху фармакокинетиката на солифенацин и тамсулозин не е проучван. Тъй като солифенацин и тамсулозин се метаболизират от CYP3A4, са възможни фармакокинетични взаимодействия с CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин), което може да намали плазмената концентрация на солифенацин и тамсулозин.

Други взаимодействия

Следните твърдения отразяват информацията, налична за отделните активни вещества.

Солифенацин

- Солифенацин може да редуцира ефекта на лекарствени продукти, които стимулират моториката на стомашно-чревния тракт, като метоклопрамид и цизаприд.
- *In vitro* проучвания със солифенацин показват, че при терапевтични концентрации, солифенацин не инхибира CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Затова не се очакват взаимодействия между солифенацин и лекарства, метаболизирани от тези CYP ензими.
- Приемът на солифенацин не изменя фармакокинетиката на R-варфарин или S-варфарин, или техните ефекти по отношение на протромбиновото време.
- Приемът на солифенацин не оказва ефект върху фармакокинетиката на дигоксин.

Тамсулозин

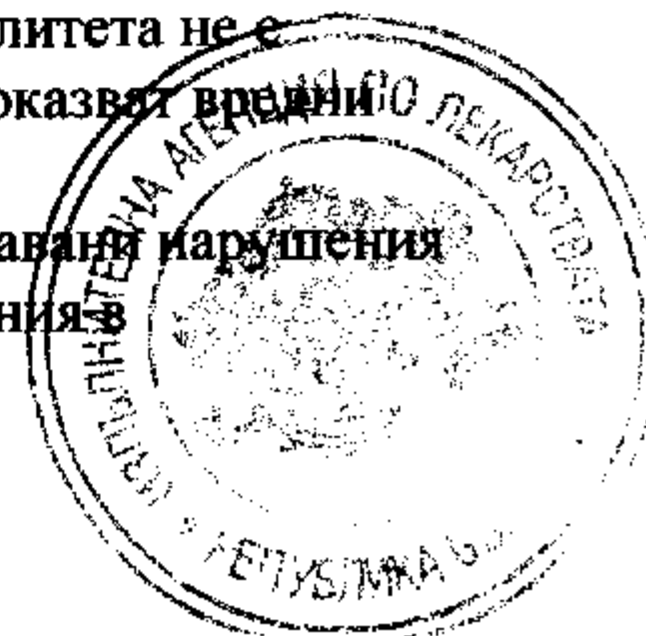
- Едновременното приложение с други алфа1-адренорецепторни антагонисти може да доведе до хипотензивни ефекти.
- *In vitro* свободната фракция на тамсулозин в плазмата при хора не се променя от диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастатин или варфарин. Тамсулозин не променя свободната фракция на диазепам, пропранолол, трихлорметиазид или хлормадион. Диклофенак и варфарин обаче могат да засилят степента на елиминиране на тамсулозин.
- Едновременното приложение с фуросемид води до спадане на плазмените концентрации на тамсулозин но, тъй като нивата остават в нормалните граници, съвместното приложение е приемливо.
- *In vitro* проучвания с тамсулозин показват, че при терапевтични концентрации, тамсулозин не инхибира CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Ето защо не се очакват взаимодействия между тамсулозин и лекарства, които се метаболизират от тези CYP ензими.
- Не са наблюдавани взаимодействия, когато тамсулозин се прилага едновременно с атенолол, еналаприл или теофилин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Ефектът на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид върху фертилитета не е установен. Проучвания върху животни със солифенацин или тамсулозин не показват вредни ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие (вж. точка 5.3).

В краткосрочни и дългосрочни клинични проучвания с тамсулозин са наблюдавани нарушения в еякулацията. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на нарушения в еякулацията, ретроградна еякулация и невъзможност за еякулация.



Бременност и кърмене

Тамсудил Плюс не е показан за приложение при жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, пациентите трябва да бъдат информирани за възможната поява на замаяване, замъглено зрение, умора и нечесто сомнолентност, които може негативно да повлияят на способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Тамсудил Плюс може да причини антихолинергични нежелани реакции, като цяло с лека до умерена тежест. Най-често докладваната нежелана реакция по време на клиничните проучвания, проведени за разработване на солифенацинов сукцинат 6 mg/тамсулозинов хидрохлорид 0,4 mg са сухота в устата (9,5%), последвана от запек (3,2%) и диспепсия (включително коремна болка; 2,4%). Други чести нежелани реакции са замаяност (включително световъртеж; 1,4%), замъглено зрение (1,2%), умора (1,2%) и нарушения в еякулацията (включително ретроградна еякулация; 1,5%). Най-сериозната нежелана реакция, която е наблюдавана по време на лечение с солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид в клинични проучвания е остра ретенция на урина (0,3%, нечесто).

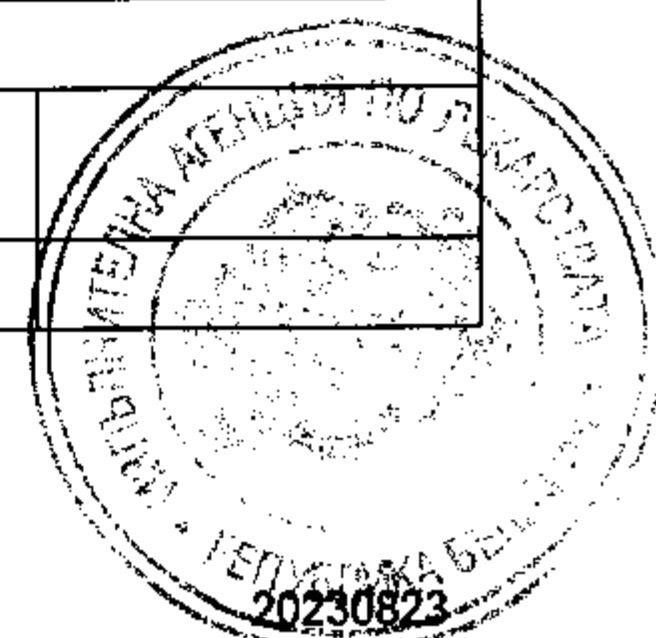
Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Колона „Честота за солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид“ на таблицата по-долу отразява нежеланите лекарствени реакции (НЛР), които са наблюдавани по време на двойно-слепи клинични проучвания, провеждани за разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид (основани на съобщения за свързани с лечението нежелани събития, които са съобщени от поне двама пациента и настъпили с честота по-висока от тази за плацебо в двойно-слепите проучвания).

Колоните „честота за солифенацин“ и „честота за тамсулозин“ отразяват нежеланите лекарствени реакции, докладвани преди това с един от отделните компоненти (както са описани в кратката характеристика на продукта (КХП) съответно на солифенацин 5 и 10 mg и тамсулозин 0,4 mg), които могат също да настъпят, при прием на Тамсудил Плюс (някои от тях не са наблюдавани по време на програмата за клинично разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид).

Честотата на нежеланите реакции е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас (СОК)/ предпочитан термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулози нов хидрохлорид	Честота на НЛР, наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg [#]	Тамсулозин 0,4 mg [#]
Инфекции и инфестации			
Инфекция на пикочните пътища		Нечести	
Цистит		Нечести	



Системо-органен клас (СОК)/ предпочитан термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулози нов хидрохлорид	Честота на НЛР, наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg [#]	Тамсулозин 0,4 mg [#]
Нарушения на имунната система			
Анафилактична реакция		С неизвестна честота*	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Намален апетит		С неизвестна честота*	
Хиперкалиемия		С неизвестна честота*	
Психични нарушения			
Халюцинации		Много редки*	
Състояние на обърканост		Много редки*	
Делириум		С неизвестна честота*	
Нарушения на нервната система			
Замаяност	Чести	Редки*	Чести
Сомнолентност		Нечести	
Дисгеузия		Нечести	
Главоболие		Редки*	Нечести
Синкоп			Редки
Нарушения на очите			
Замъглено зрение	Чести	Чести	С неизвестна честота*
Интраоперативен Флопи Ирис Синдром (ИФИС)			С неизвестна честота**
Сухота в очите		Нечести	
Глаукома		С неизвестна честота*	
Зрителни нарушения			С неизвестна честота*
Сърдечни нарушения			
Палпитации		С неизвестна честота*	Нечести
Torsade de Pointes		С неизвестна честота*	
удължаване на QT-интервала на електрокардиограмата		С неизвестна честота*	
Предсърдно мъждене		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Аритмия			С неизвестна честота*
Тахикардия		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*



Системо-органен клас (СОК)/ предпочитан термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулози нов хидрохлорид	Честота на НЛР, наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg [#]	Тамсулозин 0,4 mg [#]
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония			Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Ринит			Нечести
Сухота в носа		Нечести	
Диспнея			С неизвестна честота*
Дисфония		С неизвестна честота*	
Епистаксис			С неизвестна честота*
Стомашно-чревни нарушения			
Сухота в устата	Чести	Много чести	
Диспепсия	Чести	Чести	
Запек	Чести	Чести	Нечести
Гадене		Чести	Нечести
Коремна болка		Чести	
Гастроэзофагеална рефлуксна болест		Нечести	
Диария			Нечести
Сухота в гърлото		Нечести	
Повръщане		Редки*	Нечести
Обструкция на колона		Редки	
Фекалом		Редки	
Илеус		С неизвестна честота*	
Кореман дискомфорт		С неизвестна честота*	
Хепатобилиарни нарушения			
Чернодробно нарушение		С неизвестна честота*	
Абнормни изследвания на чернодробната функция		С неизвестна честота*	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Сърбеж	Нечести	Редки*	Нечести
Суха кожа		Нечести	
Обрив		Редки*	Нечести
Уртикария		Много редки*	Нечести
Ангиедем		Много редки*	Редки
Синдром на Stevens-Johnson			Много редки
Еритема мултиформе		Много редки*	С неизвестна честота*

Системо-органен клас (СОК)/ предпочитан термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулози нов хидрохлорид	Честота на НЛР, наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg [#]	Тамсулозин 0,4 mg [#]
Ексфолиативен дерматит		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Мускулна слабост		С неизвестна честота*	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Ретенция на урина***	Нечести	Редки	
Затруднения при уриниране		Нечести	
Бъбречно увреждане		С неизвестна честота*	
Нарушения на възпроизводителната система в гърдата			
Нарушения в еякулацията, включително ретроградна еякулация и невъзможност за еякулация	Чести		Чести
Приапизъм			Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора	Чести	Нечести	
Периферни отоци		Нечести	
Астения			Нечести

[#]: НЛР от солифенацин и тамсулозин, включени в тази таблица, са НЛР, посочени в КХП и на двата продукта.

*: от доклади от постмаркетинговия период. Тъй като тези спонтанно съобщени реакции са от постмаркетинговия опит в световен мащаб, честотата на реакциите и ролята на солифенацин или тамсулозин и тяхната причинно следствена връзка не могат да бъдат надеждно определени.

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

***: вижте точка 4.4.

Дългосрочна безопасност на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

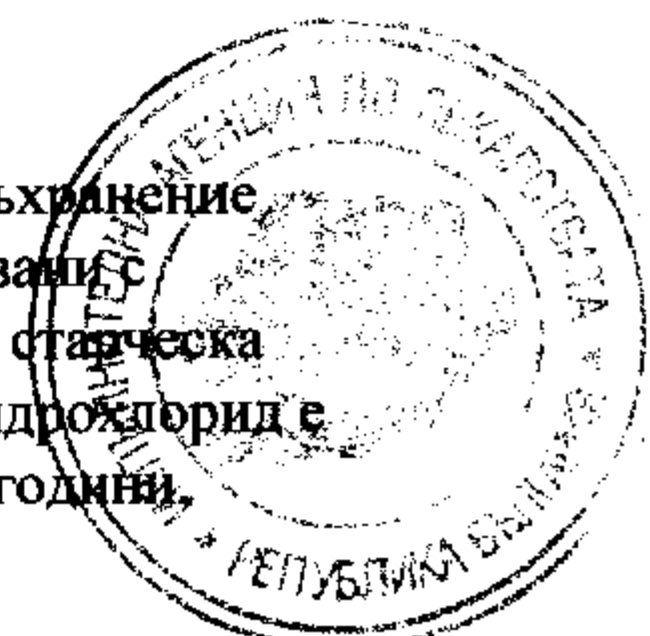
Профилът на нежелани реакции, наблюдаван при лечение до 1 година, е подобен на този, наблюдаван при 12-седмичните проучвания. Комбинацията солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид се понася добре и продължителната употреба не се свързва със специфични нежелани реакции.

Описание на определени нежелани реакции

За задръжка на урина вижте точка 4.4.

Старческа възраст

Терапевтичните показания на Тамсудил Плюс (умерени до тежки симптоми на съхранение (неотложност, повишена честота на уриниране) и симптоми на изпразване, свързани с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ)), са заболяване засягащо мъже в старческа възраст. Клиничното разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е проведено при пациенти на възраст от 45 до 91 години със средна възраст от 65 години.



Нежеланите реакции в популацията в старческа възраст са подобни на тези, наблюдавани при по-младата популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с комбинацията от солифенацин и тамсулозин може потенциално да доведе до тежки антихолинергични ефекти плюс остра хипотония. Най-високата доза приета инцидентно по време на клинично проучване, съответства на 126 mg солифенацинов сукцинат и 5,6 mg тамсулозинов хидрохлорид. Тази доза е понесена добре, с лека сухота в устата за 16 дни като единствено докладвано нежелано събитие.

Лечение

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

Както и при другите антихолинергични средства, симптомите на предозиране предизвикани от компонентата солифенацин могат да се лекуват по следния начин:

- тежките централни антихолинергични ефекти, като халюцинации или изразено възбуждане: прилагат се физостигмин или карбахол.
- конвулсии или изразено възбуждане: лечение с бензодиазепини.
- дихателна недостатъчност: изкуствено дишане.
- тахикардия: лекува се симптоматично, ако е необходимо. Бета-блокери трябва да се използват с повишено внимание, тъй като едновременното предозиране с тамсулозин може да предизвика тежка хипотония.
- при задържане на урина: прилага се катетеризация.

Както и при другите антиму斯卡ринови средства, в случай на предозиране, трябва да се обърне специално внимание на пациенти с известен риск от удължаване на QT-интервала (напр. хипокалиемия, брадикардия и едновременно прилагане на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала) и при такива със съпътстващи сърдечни заболявания (напр. исхемия на миокарда, аритмия, конгестивна сърдечна недостатъчност).

Острата хипотония, която може да настъпи след предозиране на съставката тамсулозин, трябва да се третира симптоматично. Малко вероятно е хемодиализа да бъде от полза, тъй като тамсулозин е свързан във висока степен с плазмените протеини.

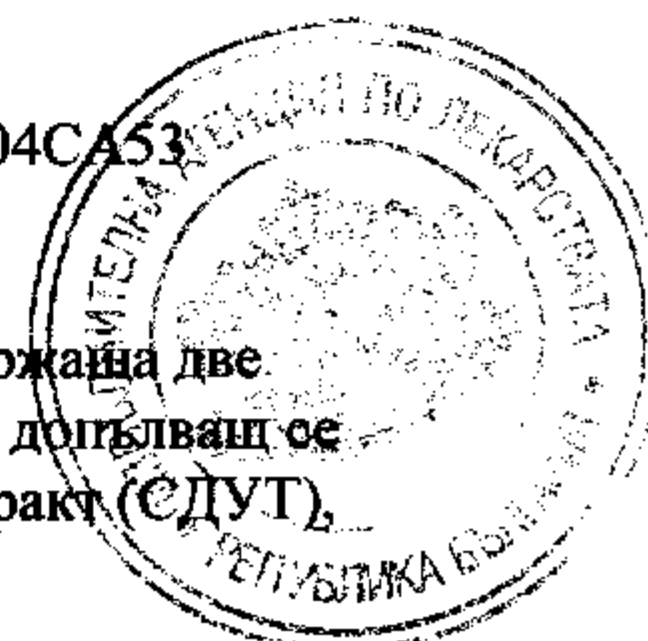
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: алфа-адренорецепторни антагонисти, АТС код: G04CA53

Механизъм на действие

Тамсудил Плюс е комбинация с фиксирани дози под формата на таблетка, съдържаща две активни вещества солифенацин и тамсулозин. Тези лекарства са независими и с допълващ се механизъм на действие за лечение на симптоми от страна на долния уринарен тракт (СДУТ), свързани с ДПХ със симптоми на съхранение.



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

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

Фармакодинамични ефекти

Таблетките Тамсудил Плюс съдържат две активни вещества с независими и допълващи се ефекти при СДПП, свързани с ДПХ със симптоми на съхранение:

- солифенацин подобрява функционалните проблеми на съхранението, свързани с не-невронално освободения ацетилхолин, активиращ M₃-рецепторите в пикочния мехур. Не-невронално освободеният ацетилхолин сенсibiliзира уротелиалната сензорна функция, което се проявява като неотложно уриниране и често уриниране.
- тамсулозин подобрява симптомите на изпразване (повишава максималната скорост на уриниране) чрез облекчаване на обструкцията посредством отпускане на гладките мускули в простатата, шийката на мехура и уретрата. Той също подобрява и симптомите на съхранение.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност е демонстрирана в пилотно проучване фаза 3 при пациенти със СДПП, свързани с ДПХ със симптоми на изпразване (обструктивни) и поне следното ниво на симптоми на съхранение (иритативни): ≥ 8 уринирания/24 часа и ≥ 2 епизода на неотложност/24 часа. Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид показва статистически значимо подобрение от изходно ниво до края на проучването в сравнение с плацебо по отношение и на двете първични крайни точки - Международен простатен симптоматичен индекс –(International Prostate Symptom Score, IPSS) и Общ скор за неотложност и честота на уриниране (Total Urgency and Frequency Score, TUFS) и по отношение на вторичните крайни точки неотложност, честота на уриниране, среден отделен обем за уриниране, никтурия, IPSS субскор за изпразване (IPSS voiding sub-score), IPSS субскор за съхранение (IPSS storage sub-score), IPSS за качество на живот (IPSS quality of life, QoL), скор на проблемите във въпросника за свръхактивен пикочен мехур (Overactive Bladder questionnaire, OAB-q Bother score) и OAB-q скор за свързано със здравето качество на живот (OAB-q Health Related Quality of Life, HRQoL score), включително всички видове субскорове (за преодоляване на трудности, тревога, сън и социален).

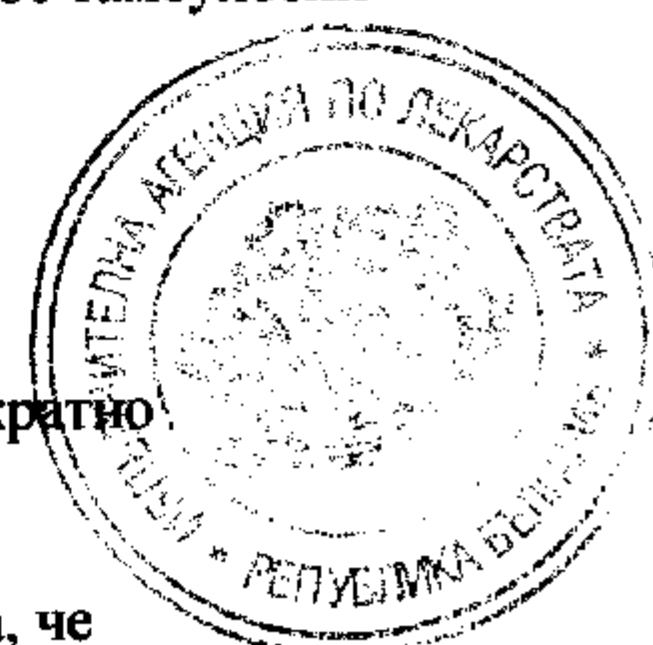
Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид показва по-добро в сравнение с тамсулозин OCAS(тамсулозин със система за перорална контролирана абсорбция (Oral Controlled Absorption System, OCAS) подобрение на TUFS, както и по отношение на честотата на уриниране, среден отделен обем за едно уриниране и по отношение на IPSS субскора за съхранение. Това се придружава от значими подобрения в общия скор на IPSS QoL и в общия скор на OAB-Q HRQoL, включително всички видове субскор. Освен това, солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, както се очаква, е не по-малко ефикасен от тамсулозин OCAS по отношение на общия IPSS ($p < 0,001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Информацията по-долу представя фармакокинетичните параметри след многократно приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид.

Проучване за относителна бионаличност при многократно приложение показва, че приложението на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид води до сравнима



експозиция на тази, която се постига след едновременно приложение на отделни таблетки солифенацин и тамсулозин OCAS в същата доза.

Абсорбция

След многократно приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид t_{max} на солифенацин варира между 4,27 часа и 4,76 часа в различните проучвания; t_{max} на тамсулозин варира между 3,47 часа и 5,65 часа. Съответстващите стойности на C_{max} за солифенацин варират между 26,5 ng/ml и 32,0 ng/ml, докато C_{max} за тамсулозин варира между 6,56 ng/ml и 13,3 ng/ml. Стойностите на AUC за солифенацин варират между 528 ng.h/ml и 601 ng.h/ml, а за тамсулозин между 97,1 ng.h/ml и 222 ng.h/ml. Абсолютната бионаличност на солифенацин е приблизително 90% докато за тамсулозин е изчислено, че се абсорбират 70% до 79%.

Със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е проведено проучване за установяване на ефект на храната след еднократна доза и на гладно и бедна на мазнини ниско калорийна закуска и след богата на мазнини високо калорийна закуска. Наблюдавано е 54% повишение в C_{max} за тамсулозин, компонентата на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, след богата на мазнини високо калорийна закуска в сравнение с приложение на гладно, докато AUC се увеличава до 33%. Ниско калорийната, бедна на мазнини закуска не повлиява фармакокинетиката на тамсулозин. Фармакокинетиката на компонентата солифенацин не се повлиява нито от бедна на мазнини ниско калорийна закуска, нито от богата на мазнини високо калорийна закуска.

Едновременното приложение на солифенацин и тамсулозин OCAS води до 1,19-кратно повишение в C_{max} на тамсулозин и 1,24-кратно повишение в AUC на тамсулозин в сравнение с AUC на таблетката тамсулозин OCAS приложена самостоятелно. Няма индикации за ефект на тамсулозин по отношение на фармакокинетиката на солифенацин.

Елиминиране

След еднократно приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, $t_{1/2}$ на солифенацин е в диапазон от 49,5 часа до 53,0 часа, а на тамсулозин е от 12,8 часа до 14,0 часа. Многократно приложение на верапамил 240 mg веднъж дневно приет едновременно със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид води до 60% повишение в C_{max} и до 63% повишение в AUC за солифенацин, докато C_{max} на тамсулозин се повишава с 115%, а AUC с 122%. Тези промени в C_{max} и AUC не се считат за клинично значими.

Популационен фармакокинетичен анализ на данните от фаза 3 показва, че интраиндивидуалната вариабилност на фармакокинетиката на тамсулозин е свързана с разлики във възраст, ръст и плазмените концентрации на алфа1-киселия гликопротеин. Увеличаването на възрастта и на алфа1-киселия гликопротеин се свързва с повишение на AUC, докато покачването на ръста се свързва с понижаване на AUC. Същите фактори водят до подобни промени във фармакокинетиката на солифенацин. В допълнение, покачването на гама-глутамин транспептидазата се свързва с по-високи стойности на AUC. Тези промени в AUC не се считат за клинично значими.

Информация за отделните активни вещества, използвани като еднокомпонентни продукти допълва фармакокинетичните свойства на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид.

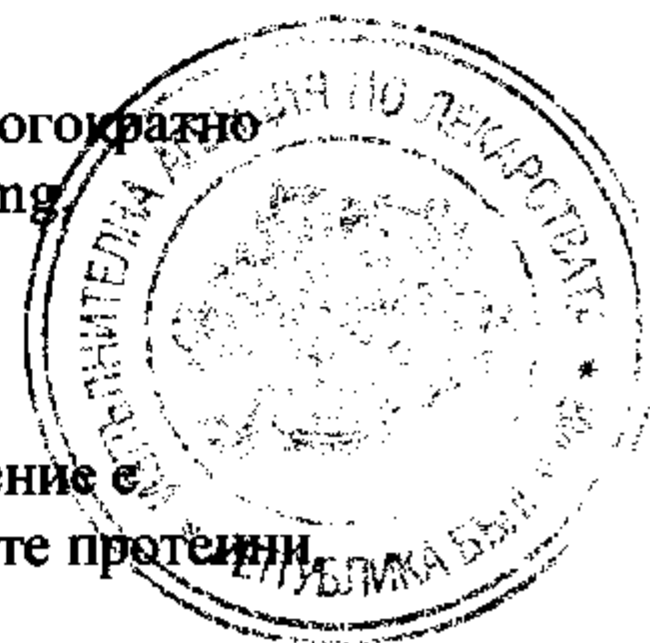
Солифенацин

Абсорбция

За солифенацин таблетки, t_{max} не зависи от дозата и настъпва 3 до 8 часа след многократно приложение. C_{max} и AUC нарастват пропорционално на дозата между 5 mg и 40 mg. Абсолютната бионаличност е приблизително 90%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение на солифенацин след интравенозно приложение е приблизително 600 l. Приблизително 98% от солифенацин е свързан с плазмените протеини, предимно с алфа1-киселия гликопротеин.



Биотрансформация

Солифенацин има слаб ефект на първо преминаване, метаболизира се бавно. Солифенацин се метаболизира екстензивно в черния дроб, главно чрез цитохром CYP3A4. Освен това съществуват и алтернативни пътища на метаболизъм, които могат да допринесат за метаболизирането на солифенацин. Системният клирънс на солифенацин е около 9,5 l/h. След перорален прием в плазмата са идентифицирани един фармакологично активен (4R-хидрокси солифенацин) и три неактивни метаболита (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-хидрокси-N-оксид на солифенацин) в допълнение към солифенацин.

Елиминиране

След еднократно приложение на 10 mg (белязан с C¹⁴) солифенацин около 70% от радиоактивността се наблюдава в урината, а 23% във фекалиите след 26 дни. В урината около 11% от радиоактивността се открива като непроменено активно вещество; около 18% като N-оксид метаболит, 9% като 4R-хидрокси-N-оксид метаболит и 8% като 4R-хидрокси метаболит (активен метаболит).

Тамсулозин

Абсорбция

За тамсулозин OCAS, t_{max} настъпва 4 до 6 часа след многократно приложение на 0,4 mg/ден. C_{max} и AUC нарастват пропорционално на дозата между 0,4 mg и 1,2 mg. Абсолютната бионаличност се изчислява приблизително на около 57%.

Разпределение

Обемът на разпределение на тамсулозин след интравенозно приложение е около 16 l. Приблизително 99% от тамсулозин се свързва с плазмените протеини, предимно с алфа1-киселия гликопротеин.

Биотрансформация

Тамсулозин има слаб ефект на първо преминаване, метаболизира се бавно. Тамсулозин се метаболизира екстензивно в черния дроб, главно от CYP3A4 и CYP2D6. Системният клирънс на тамсулозин е около 2,9 l/h. Повечето тамсулозин е наличен в плазмата под формата на непроменено активно вещество. Нито един от метаболитите не е по-активен от изходното съединение.

Елиминиране

След прием на единична доза от 0,2 mg (белязан с C¹⁴) тамсулозин, след 1 седмица около 76% от радиоактивността се наблюдава в урината, а 21% във фекалиите. В урината, приблизително 9% от радиоактивността се възстановява като непроменен тамсулозин, около 16% като сулфат на о-диетилиран тамсулозин, а 8% като о-етоксифеноксид оцетна киселина.

Характеристики при специфични групи пациенти

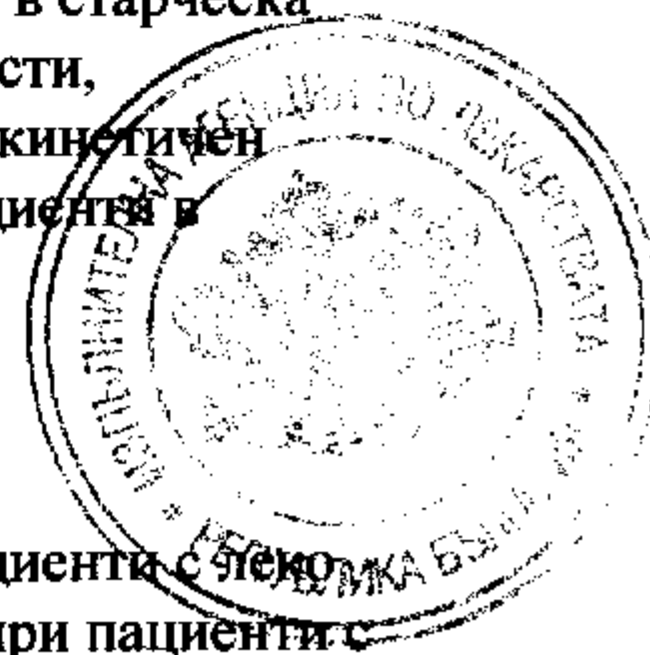
Старческа възраст

При клиникофармакологичните и биофармацевтичните проучвания, възрастта на лицата варира между 19 и 79 години. След приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, най-високите стойности за средна експозиция са открити при лица в старческа възраст, въпреки че има почти цялостно припокриване с индивидуалните стойности, установени при по-млади лица. Това се потвърждава от популационния фармакокинетичен анализ на данните от фаза 2 и фаза 3. Тамсудил Плюс може да се използва от пациентите в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид може да се използва от пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане, но трябва да се прилага с повишено внимание при пациентите с тежко бъбречно увреждане.



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

Следващите твърдения отразяват наличната информация за отделните компоненти по отношение на бъбречно увреждане.

Солифенацин

AUC и C_{max} на солифенацин при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се различават значително от тези, установени при здрави доброволци. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), експозицията на солифенацин е значимо по-висока от тази при контролите, с повишение на C_{max} с около 30%, на AUC с повече от 100% и на $t_{1/2}$ с повече от 60%. Наблюдавана е статистически значима връзка между креатининовия клирънс и клирънса на солифенацин.

Не е проучвана фармакокинетиката при пациенти, провеждащи хемодиализа.

Тамсулозин

Фармакокинетиката на тамсулозин е сравнена при 6 лица с леко до умерено ($30 \leq CrCl < 70$ ml/min/1,73 m²) или тежко ($CrCl < 30$ ml/min/1,73 m²) бъбречно увреждане и при 6 здрави доброволци ($CrCl > 90$ ml/min/1,73 m²). Докато промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин е наблюдавана в резултат на нарушено свързване с алфа1-киселия гликопротеин, несвързаната (активна) концентрация на тамсулозинов хидрохлорид, както и интринзич клирънсът остават относително постоянни. Не са проучвани пациенти с бъбречно заболяване в терминална фаза ($CrCl < 10$ ml/min/1,73 m²).

Чернодробно увреждане

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Тамсудил Плюс може да се използва при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, но е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане. Следващите твърдения отразяват наличната информация за отделните съставки по отношение на чернодробно увреждане.

Солифенацин

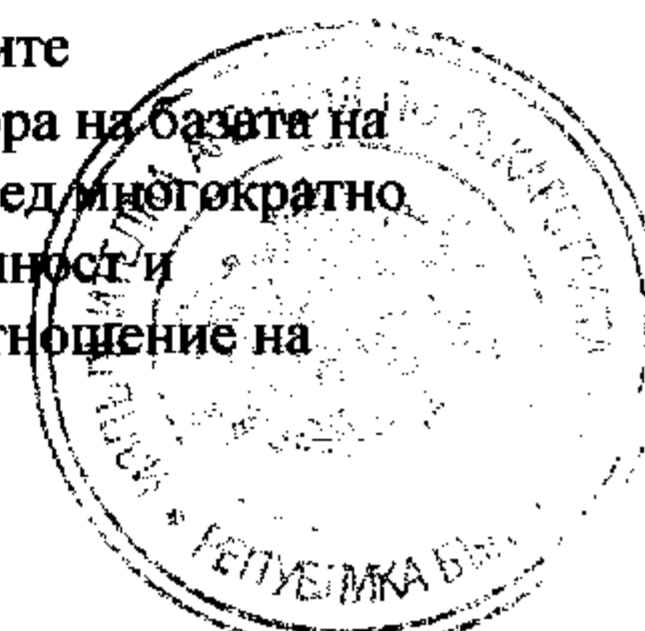
При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh скор от 7 до 9), C_{max} не се повлиява, AUC се повишава с 60%, а $t_{1/2}$ се удвоява. Фармакокинетиката на солифенацин при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е проучвана.

Тамсулозин

Фармакокинетиката на тамсулозин е сравнявана при 8 лица с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh скор от 7 до 9) и при 8 здрави доброволци. Докато промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин е наблюдавана в резултат на нарушено свързване с алфа1-кисел гликопротеин, несвързаната (активна) концентрация на тамсулозин не се повлиява значимо, а само с умерена (32%) промяна в интринзич клирънса на несвързания тамсулозин. Тамсулозин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани неклинични проучвания със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид. Солифенацин и тамсулозин са оценени подробно като отделни съставки в токсикологични проучвания с животни и данните са в съответствие с известните фармакологични действия. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност след многократно приложение, репродуктивна токсичност, токсичност за развитието, генотоксичност и карциногенен потенциал и не се наблюдава потенциране или синергизъм по отношение на нежеланите реакции, когато се комбинират солифенацин и тамсулозин.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Тамсулозинов слой - слой с изменено освобождаване

Микрокристална целулоза (E460)

Макрогол с висока молекулна маса

Колоиден, безводен силициев диоксид (E551)

Магнезиев стеарат (E470b)

Бутилхидрокситолуен (E321)

Солифенацинов слой - слой с незабавно освобождаване

Калциев хидрогенфосфат (E341)

Микрокристална целулоза (E460)

Колоиден, безводен силициев диоксид (E551)

Частично заместена хидроксипропилцелулоза (E463)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Макрогол

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонени опаковки, съдържащи PA/алуминий/PVC/алуминий блистери или PA/алуминий/PVC/алуминий перфорирани блистери с единични дози.

Опаковки с 30, 50, 90 или 100 таблетки (в блистери)

Опаковки с 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 или 100 x 1 таблетки (в перфорирани блистери с единични дози)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem



Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20230047

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

Дата на първо разрешаване: 02 март 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

