

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Везомни 6 mg/0,4 mg таблетки с изменено освобождаване
Vesomni 6 mg/0,4 mg modified release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140211
Разрешение №	5014410-57206
Одобрение №	23.12.2011

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа слой от 6 mg солифенацинов сукцинат (solifenacin succinate), съответстващ на 4.5 mg солифенацин (свободна база) и слой от 0,4 mg тамсулозинов хидрохлорид (tamsulosin hydrochloride), съответстващ на 0,37 mg тамсулозин (свободна база).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване.

Всяка таблетка е кръгла, червена, филмирана, с диаметър приблизително 9 mm и с вдлъбнато релефно означение „6/0,4”.

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 отговарят неадекватно на лечение с монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни мъже, включително хора в старческа възраст

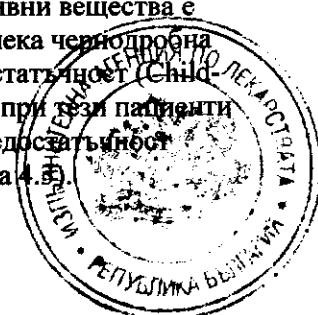
Една таблетка (6 mg/0,4 mg) Везомни приемана перорално веднъж дневно, със или без храна. Максималната дневна доза е една таблетка Везомни (6 mg/0,4 mg).
Таблетката трябва да се погълне цяла, интактна без отхапване или дъвчене. Таблетката не трябва да се натрошава.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Ефектът на бъбречната недостатъчност върху фармакокинетиката на Везомни не е проучван. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Везомни може да се използва при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 30 ml/min). Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) трябва да се лекуват с внимание, а максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Везомни (6 mg/0,4 mg) (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Ефектът на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на Везомни не е проучван. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Везомни може да се използва при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор ≤ 7). Пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор 7 - 9) трябва да се лекуват с внимание, а максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Везомни (6 mg/0,4 mg). При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор > 9), приложението на Везомни е противопоказано (вж. точка 4.5).



Умерени и мощни инхибитори на цитохром P450 3A4

Максималната дневна доза на Везомни трябва да се ограничи до една таблетка (6 mg/0,4 mg). Везомни трябва да се използва с 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 Везомни при деца и юноши.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Везомни трябва да се използва с внимание при пациенти с:

- тежко бъбречно увреждане,
- риск от задържане на урина,
- стомашно-чревно обструктивно заболяване,
- риск от намален мотилитет на стомашно-чревния тракт,
- хиатална херния / гастроэзофагеален рефлукс и/или такива 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 може да причинят подобни симптоми като доброкачествената простатна хиперплазия.

Преди да се започне лечение с Везомни трябва да се преценят други причини за често уриниране (сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване). Ако е налична инфекция на уринарния тракт трябва да се започне съответно антибактериално лечение.

Наблюдавани са удължаване на QT и Torsade de Pointes при пациенти с рискови фактори като вече наличен синдром на удължен QT и хипокалиемия, които са лекувани със солифенацинов сукцинат.

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

При някои пациенти на лечение със солифенацинов сукцинат са докладвани анафилактични реакции. При пациенти, които проявят анафилактични реакции, лечението със Везомни трябва да се спре и да се назначи подходящо лечение и/или мерки.

Както и при другите α -1 адренорецепторни антагонисти, в отделни случаи може да се появи понижаване на кръвното налягане по време на лечението с тамсулозин, в следствие на което още по-рядко може да се получи синкоп. При първите признаци на ортостатична хипотония (световъртеж, слабост) пациентите, започващи лечение с Везомни трябва да бъдат предупреждени да седнат или да легнат, докато отзвучат симптомите.



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

Везомни трябва да се използва с внимание в комбинация с умерени и силни инхибитори на CYP3A4 (виж точка 4.5) и той не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4, напр. кетоконазол, при пациенти, които са с CYP2D6 фенотип на слаби метаболитори 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 засилени терапевтични ефекти и нежеланите реакции. Трябва да мине интервал от около една седмица след спиране на лечението с Везомни преди да се започне приема на друго антихолинергично средство. Лечебният ефект на солифенацин може да се понижи при едновременно прилагане на агонисти на холинергичните рецептори.

Взаимодействия с CYP3A4 и CYP2D6 инхибитори

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

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

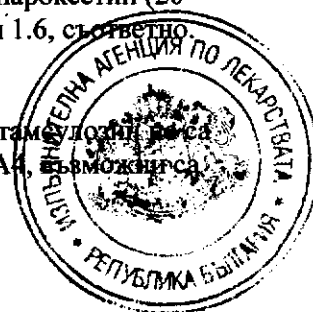
Тъй като едновременното приложение с мощни инхибитори на CYP3A4, като кетоконазол, ритонавир, нелфинавир и итраконазол може да доведе до повишена експозиция както на солифенацин, така и на тамсулозин, Везомни трябва да се използва с внимание в комбинация с мощни CYP3A4 инхибитори. Везомни не трябва да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

Едновременното приложение на Везомни 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. Везомни трябва да се използва с 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. Везомни може да се използва със слаби CYP3A4 инхибитори.

Едновременното приложение на тамсулозин с мощния CYP2D6 инхибитор пароксетин (20 mg/дневно) води до повишение на C_{max} и AUC на тамсулозин, с фактор 1.3 и 1.6, съответно. Везомни може да се използва с CYP2D6 инхибитори.

Ефектът от ензимна индукция върху фармакокинетиката на солифенацин и тамсулозин не са проучвани. Тъй като солифенацин и тамсулозин се метаболизират от CYP3A4, възможно е



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, метаболизиращи от тези CYP ензими.
- Приемът на солифенацин не изменя фармакокинетиката на R-варфарин или S-варфарин, или техните ефекти по отношение на протромбиновото време.
- Приемът на солифенацин не влияе върху фармакокинетиката на дигоксин.

Тамсулозин

- Едновременното приложение с други α -1 адренорецепторни антагонисти може да доведе до хипотензивни ефекти.
- In vitro, свободната фракция на тамсулозин в плазмата при хора не се променя от диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастатин или варфарин. Тамсулозин не променя свободната фракция на диазепам, пропранолол, трихлорметиазид или хлормадион. Диклофенак и варфарин все пак може да засилят степента на елиминиране на тамсулозин.
- Едновременното приложение с фуросемид води до спадане на плазмените нива на тамсулозин но, тъй като нивата остават в нормалните граници, съвместното приложение е приемливо.
- In vitro проучвания с тамсулозин показват, че при терапевтични концентрации, тамсулозин не инхибира CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Затова не се очакват взаимодействия между тамсулозин и лекарства, метаболизиращи 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 Везомни 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. През периода след разрешаването за употреба са съобщавани случаи на нарушения в еякулацията, ретроградна еякулация и невъзможност за еякулация.

Бременност и кърмене

Везомни 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 Везомни 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

Везомни 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 Везомни 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 Везомни в клинични проучвания е остра ретенция на урина (0,3%, нечесто).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Колона „Честота за Везомни“ на таблицата по-долу отразява нежеланите лекарствени реакции, които са наблюдавани по време на двойно слепи клинични проучвания, провеждани за разработване на Везомни (основани на съобщения за свързани с лечението нежелани реакции, 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 (НЛР) докладвани преди това с един от отделните компоненти (както са описани в кратката характеристика на продукта (КХП) на солифенацин 5 и 10 mg и тамсулозин 0,4 mg, съответно), които може също да настъпят, когато се получава Везомни (някои от тях не са наблюдавани по време на програмата за клинично разработване на Везомни).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира 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).

Система Орган Клас (СОК) / предпочитан термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на Везомни	Честота на НЛР, наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg [#]	Тамсулозин 0,4 mg [#]
Инфекции и инфестации			
Инфекции на уринарния тракт		Нечесто	
Цистит		Нечесто	
Нарушения на имунната система			
Анафилактични реакции		С неизвестна честота*	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Понижен апетит		С неизвестна честота*	
Хиперкалиемия		С неизвестна честота*	
Психични нарушения			
Халюцинации		Много рядко*	
Състояние на обърканост		Много рядко*	
Делириум		С неизвестна честота*	
Нарушения на нервната система			
Замаяност	Често	Рядко*	Често
Сомнолентност		Нечесто	
Дисгезия		Нечесто	
Главоболне		Рядко*	Нечесто



Синкоп			Рядко
Нарушения на очите			
Замъглено зрение	Често	Често	С неизвестна честота*
Интраоперативен Флопи Ирис Синдром (ИФИС)			С неизвестна честота**
Сухота в очите		Нечесто	
Глаукома		С неизвестна честота*	
Зрителни нарушения			С неизвестна честота*
Сърдечни нарушения			
Палпитации		С неизвестна честота*	Нечесто
Torsade de Pointes		С неизвестна честота*	
QT удължаване в електрокардиограмата		С неизвестна честота*	
Предсърдно мъждене		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Аритмия			С неизвестна честота*
Тахикардия		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония			Нечесто
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Ринит			Нечесто
Сухота в носа		Нечесто	
Диспнея			С неизвестна честота*
Дисфония		С неизвестна честота*	
Епистаксис			С неизвестна честота*
Стомашно-чревни нарушения			
Сухота в устата	Често	Много често	
Диспепсия	Често	Често	
Запек	Често	Често	Нечесто
Гадене		Често	Нечесто
Коремна болка		Често	
Гастроезофагеална рефлуксна болест		Нечесто	
Диария			Нечесто
Сухота в гърлото		Нечесто	
Повръщане		Рядко*	Нечесто
Обструкция на колона		Рядко	
Задръстване с фекалии		Рядко	
Илеус		С неизвестна честота*	
Коремен 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	Нечесто	Рядко*	Нечесто
Суха кожа		Нечесто	
Обрив		Рядко*	Нечесто
Уртикария		Много рядко*	Нечесто
Ангиедем		Много рядко*	Рядко
Синдром на Stevens-Johnson			Много рядко
Еритема мултиформе		Много рядко*	С неизвестна честота*
Ексфолиативен дерматит		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Мускулна слабост		С неизвестна честота*	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Уринарна ретенция***	Нечесто	Рядко	
Затруднения при уриниране		Нечесто	
Бъбречно увреждане		С неизвестна честота*	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
Нарушения в еякулацията, включително ретроградна еякулация и невъзможност за еякулация	Често		Често
Приапизъм			Много рядко
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора	Често	Нечесто	
Периферни отоци		Нечесто	
Астения			Нечесто

*: НЛР от солифеназин и тамсулозин, включени в тази таблица, са НЛР, посочени в кратката характеристика на продукта за двата продукта.

*: от докладите от постмаркетинговия период. Тъй като тези спонтанно съобщени реакции са от постмаркетинговия опит в световен мащаб, честотата на реакциите и ролята на солифеназин или тамсулозин и техния произход не може надежно да се определят.

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

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

Дългосрочна безопасност на Везомни

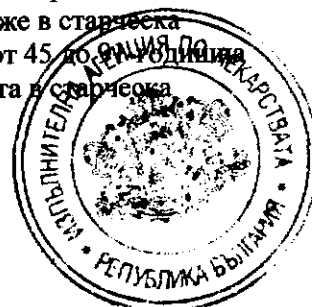
Профилът на нежелани реакции, наблюдаван с лечение до 1 година, е подобен на този, наблюдаван при 12-седмичните проучвания. Продуктът се понася добре и продължителната му употреба не се свързва с специфични нежелани реакции.

Описание на определени нежелани реакции

За задръжка на урина вижте точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Старческа възраст

Терапевтичните показания на Везомни, 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 Везомни е направено при пациенти от 45 до 80 години възраст, на средна възраст от 65 години. Нежеланите реакции в популацията в старческа възраст са подобни на 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 национална система за съобщаване, Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, 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 случайно по време на клинично проучване, съответства на 126 mg солифенацинов сукцинат и 5,6 mg тамсулозинов хидрохлорид. Тази доза се понася добре, с лека сухота в устата за 16 дни като единствена докладвана нежелана реакция.

Лечение

В случай на предозиране с 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 породени от компонентата солифенацин може да се лекуват по следния начин:

- Тежките централни антихолинергични ефекти, като халюцинации или силно изразено възбуждане: прилага се физостигмин или карбахол.
- Конвулсии или силно изразено възбуждане: лечение с бензодиазепин.
- Дихателна недостатъчност: прави се изкуствено дишане.
- Тахикардия: лекува се симптоматично, ако е необходимо. Бета-блокери трябва да се използват с внимание, тъй като едновременно предозиране с тамсулозин може да предизвика тежка хипотония.
- При задържане на урина: прави се катетеризация.

Както и при другите антимускаринови 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 поради съставката тамсулозин, трябва да се третира симптоматично. Малко вероятно е хемодиализа да бъде полезна, 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

Везомни е комбинирана таблетка с фиксирани дози, съдържаща две активни вещества солифенацин и тамсулозин. Тези продукти са независими и с допълващ се механизъм на действие за лечение на симптоми на долния уринарент ракт (СДУТ), свързани с ЛДЖА 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 Везомни се състоят от две активни вещества с независим и допълващи се ефекти при СДПП, свързани с ДПХ със симптоми на съхранение:

Солифенацин подобрява функционалните проблеми в съхранението, свързани с не-невронно освободен ацетилхолин, активиращ M₃ рецепторите в пикочния мехур. Не-невронно освободеният ацетилхолин изостря сензорните функции на епитела на уринарния тракт и се проявява като неотложност 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 показана в пилотно фаза 3 проучване 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.

Везомни показва статистически значимо подобрение от изходно ниво до края на проучването в сравнение с плацебо по отношение и на двете първични крайни точки, общия International Prostate Symptom Score (IPSS) и 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 субскор (за преодоляване на трудности, тревога, сън и социален). Везомни показва по-добро в сравнение с тамсулозин TOCAS подобрение на Total Urgency and Frequency Score, 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, Везомни, както се очаква, е не по-малко ефикасен от тамсулозин TOCAS по отношение на общия IPSS ($p < 0.001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

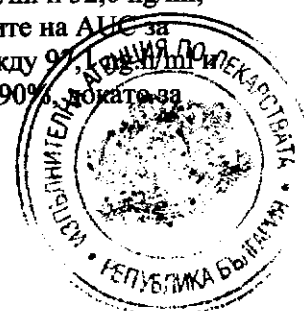
Везомни

Информацията по-долу представя фармакокинетичните параметри след многократно дозиране на Везомни. Проучване за относителна бионаличност с многократно дозиране показва, че приложението на Везомни води до сравнима експозиция на тази след едновременно приложение на отделни таблетки солифенацин и тамсулозин TOCAS в същата доза.

Абсорбция

След многократно дозиране на Везомни 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 222 ng.h/ml и 277 ng.h/ml. Абсолютната бионаличност на солифенацин е приблизително 90%, докато за тамсулозин се очаква да се абсорбират 70% до 79%.



С Везомни е направено проучване с еднократна доза за ефект на храната, с дозиране на гладно, след бедна на мазнини ниско калорийна закуска и след богата на мазнини високо калорийна закуска. Наблюдавано е 54% повишение в $C_{\max}$ за компонентата на Везомни тамсулозин след богата на мазнини високо калорийна закуска в сравнение с дозиране на гладно, докато AUC се увеличава до 33%. Ниско калорийна, 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 TOCAS 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 TOCAS приложена самостоятелно. Няма индикации за ефект на тамсулозин по отношение на фармакокинетиката на солифенацин.

Елиминирание

След еднократно приложение на Везомни, $t_{1/2}$ на солифенацин е в обхвата от 49,5 часа до 53,0 часа, а на тамсулозин е от 12,8 часа до 14,0 часа.

Многократно дозиране на верапамил 240 mg веднъж дневно приложен едновременно с Везомни води до 60% повишение в $C_{\max}$ и до 63% повишение в AUC за солифенацин, докато $C_{\max}$ на тамсулозин се повишава до 115%, а AUC до 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 α_1 -кисел гликопротеин. Покачването на възраст и на α_1 -кисел гликопротеин се свързва с повишение на AUC, докато повишението в ръста се свързва с понижаване в AUC. Същият фактор води 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 в продукти с едно вещество, завършва фармакокинетичните свойства на Везомни.

Солифенацин

Абсорбция

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

Разпределение

Привидният обем на разпределение на солифенацин след интравенозно приложение е приблизително 600 l. Приблизително 98% от солифенацин е свързан с плазмените протеини, главно α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

Солифенацин има малък ефект на първо преминаване, като се метаболизира бавно. Солифенацин се метаболизира основно в черния дроб, главно чрез цитохром CYP3A4. Освен това съществуват и алтернативни пътища на метаболизъм, които може 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-хидроксисолифенацин) и три неактивни метаболита (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-хидроксисолифенацин) в допълнение към солифенацин.



Елиминиране

След еднократно прилагане на 10 mg (белязан с C^{14}) 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 4*R*-хидрокси-*N*-оксид метаболит и 8% като 4*R*-хидрокси метаболит (активен метаболит).

Тамсулозин

Абсорбция

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

Разпределение

Обемът на разпределение на тамсулозин след интравенозно приложение в около 16 l. Приблизително 99% от тамсулозин се свързва с плазмените протеини главно α_1 - кисел гликопротеин.

Метаболизъм

Тамсулозин има слаб ефект на първо преминаване, тъй като бавно се метаболизира. Тамсулозин екстензивно се метаболизира 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 C^{14}) 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 *o*-диетилиран тамсулозин, а 8% като *o*-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 Везомни, най-високите стойности за средна експозиция са открити при лица в старческа възраст, въпреки че има почти цялостно припокриване с индивидуалните стойности, намерени при по-млади лица. Това се потвърждава от популационния фармакокинетичен анализ на фаза 2 и 3 данните. Везомни може да се използва от пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

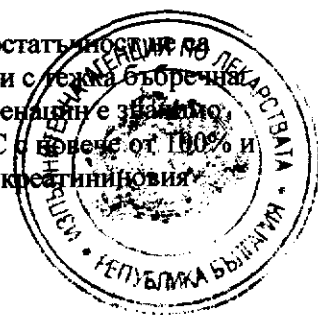
Везомни

Везомни може да се използва от пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, но трябва да се прилага с внимание на пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Фармакокинетиката на Везомни не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност. Тези твърдения отразяват наличната информация за отделните компоненти по отношение на бъбречната недостатъчност.

Солифенацин

AUC и C_{max} на солифенацин при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност са значително различни от тези установени при здрави доброволци. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), експозицията на солифенацин е значително по-голяма от тази при контролите, с увеличение в C_{max} от около 30%, в AUC с повече от 100% и в $t_{1/2}$ с повече от 60%. Наблюдавана е статистически значима връзка между креатининовия клирънс и клирънса на солифенацин.



Не е проучвана фармакокинетиката при пациенти, подлежащи на хемодиализа.

Тамсулозин

Сравнена е фармакокинетиката на тамсулозин при 6 лица с лека до умерена ($30 \leq \text{CrCl} < 70 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) или тежка ($< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) бъбречна недостатъчност и 6 здрави лица ($\text{CrCl} > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). Докато промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин е наблюдавана в резултат на нарушено свързване с α_1 -кисел гликопротеин, несвързаната (активна) концентрация на тамсулозинов хидрохлорид, както и интринзич клирънсът остават относително постоянни. Не са проучвани пациенти с бъбречно заболяване в терминална фаза ($\text{CrCl} < 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

Чернодробна недостатъчност

Везомни

Везомни може да се използва при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, но е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Фармакокинетиката на Везомни не е проучвана при пациенти с чернодробна недостатъчност. Следващите твърдения отразяват наличната информация за отделните съставки по отношение на чернодробната недостатъчност.

Солифенацин

При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (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 тежка чернодробна недостатъчност не е проучвана.

Тамсулозин

Сравнявана е фармакокинетиката на тамсулозин при 8 лица с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор от 7 до 9) и 8 здрави лица. Докато промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин е наблюдавана в резултат на нарушено свързване с α_1 -кисел гликопротеин, несвързаната (активна) концентрация на тамсулозин не се повлиява значимо, с умерена (32%) промяна в интринзич клирънса на несвързан тамсулозин. Тамсулозин не е проучван при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

С Везомни не са провеждани неклинични проучвания. Солифенацин и тамсулозин се оценявани екстензивно като отделни съставки в токсикологични проучвания с животни и данните са консистентни с известните фармакологични действия. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност, токсичност за развитието, генотоксичност и карциногенен потенциал или синергизъм по отношение на нежеланите реакции, когато се комбинира солифенацин и тамсулозин.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Малтоза
Макрогол 7.000.000
Макрогол 8000
Магнезиев стеарат (E470b)
Бутилхидрокситолуен (E321)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Хипромелоза (E464)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки с алуминиеви блистери, съдържащи 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 или 200 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20140211

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

Дата на първо разрешаване: 07-Юли-2014
Дата на последно подновяване: 02-Юли-2018



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

