

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Vesomni 6 mg/0,4 mg tablete s prirejenim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje plast 6 mg solifenacinijevega sukcinata (kar ustreza 4,5 mg proste baze solifenacina) in plast 0,4 mg tamsulozinijevega klorida (kar ustreza 0,37 mg proste baze tamsulozina).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s prirejenim sproščanjem

Okrogla tableta, premera približno 9 mm, z rdečo filmsko oblogo in vtisnjeno oznako "6/0.4".

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmernih do hudih simptomov motenega shranjevanja urina (nujna mikcija, pogostejša mikcija) in simptomov motenega odvajanja urina pri moških z benigno hiperplazijo prostate (BPH), kjer zdravljenje z monoterapijo ni bilo uspešno.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### *Odrasli moški, vključno s starejšimi*

Ena tableta zdravila Vesomni (6 mg/0,4 mg) peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje.

Največji dnevni odmerek je ena tableta zdravila Vesomni (6 mg/0,4 mg).

Tableto mora bolnik pogoltniti celo, nepoškodovano, brez grizenja ali žvečenja. Tablete se ne sme zdrobiti.

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko zdravila Vesomni ni bil raziskan. Vendar pa je dobro znan vpliv na farmakokinetiko obeh posameznih učinkovin (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Vesomni se lahko uporablja pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina > 30 ml/min). Bolnike s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) je treba zdraviti previdno; pri teh bolnikih je največji dnevni odmerek ena tableta zdravila Vesomni (6 mg/0,4 mg) (glejte poglavje 4.4).

##### *Bolniki z okvaro jeter*

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko zdravila Vesomni ni bil raziskan. Vendar pa je dobro znan vpliv na farmakokinetiko obeh posameznih učinkovin (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Vesomni se lahko uporablja pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh ≤ 7). Bolnike z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh 7–9) je treba zdraviti previdno in največji dnevni odmerek pri teh bolnikih je ena tableta zdravila Vesomni (6 mg/0,4 mg). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh > 9) je uporaba zdravila Vesomni kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### *Zmerni in močni zaviralci citokroma P450 3A4*

Največji dnevni odmerek zdravila Vesomni je treba omejiti na eno tableto (6 mg/0,4 mg). Zdravilo Vesomni je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki hkrati prejemajo zmeren ali močan zaviralec CYP3A4, npr. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itrakonazol (glejte poglavje 4.5).

### *Pediatrična populacija*

Za uporabo zdravila Vesomni pri otrocih in mladostnikih ni relevantnih indikacij.

## **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolniki na hemodializi (glejte poglavje 5.2),
- bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2),
- bolniki s hudo okvaro ledvic, ki prejemajo tudi močan zaviralec P450 (CYP) 3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.5),
- bolniki z zmerno okvaro jeter, ki prejemajo tudi močan zaviralec CYP3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.5),
- bolniki s hudimi gastrointestinalnimi boleznimi (vključno s toksičnim megakolonom), miastenijo gravis ali glavkomom z ozkim zakotjem ter bolniki, ki jih ogrožajo te bolezni,
- bolniki z ortostatsko hipotenzijo v anamnezi.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Vesomni je treba previdno uporabljati pri bolnikih s:

- hudo okvaro ledvic,
- tveganjem za retenco urina,
- obstruktivnimi boleznimi prebavil,
- tveganjem za zmanjšano motiliteto prebavil,
- hiatusno hernijo/gastroezofagealnim refluksom in/ali sočasno uporabo zdravil (npr. difosfonatov), ki lahko povzročijo ali poslabšajo ezofagitis,
- avtonomno nevropatijo.

Bolnika je treba pregledati, da bi izključili druga stanja, ki lahko povzročijo podobne simptome kot benigna hiperplazija prostate.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vesomni je treba oceniti druge vzroke pogostega uriniranja (srčno popuščanje ali bolezen ledvic). Če ima bolnik okužbo sečil, je treba uvesti ustrezno protibakterijsko zdravljenje.

Pri bolnikih z dejavniki tveganja, npr. z obstoječim sindromom dolgega intervala QT ali hipokaliemijo, ki so prejeli solifenacinijev sukcinat, so opazili podaljšanje intervala QT in *torsade de pointes*.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli solifenacinijev sukcinat in tamsulozin, je bil opisan angioedem z obstrukcijo dihal. Če se pojavi angioedem, je treba zdravljenje z zdravilom Vesomni prekiniti in se ga ne sme ponoviti. Uporabiti je treba ustrezno zdravljenje in/ali ustrezne ukrepe.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s solifenacinijevim sukcinatom, je bila opisana anafilaktična reakcija. Pri bolnikih, ki se jim pojavi anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom Vesomni prekiniti in uporabiti ustrezno zdravljenje in/ali ukrepe.

Kot pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub>, se lahko tudi med zdravljenjem s tamsulozinom v posameznih primerih zniža krvni tlak, zaradi česar se redko lahko pojavi sinkopa.

Bolnike, ki začenjajo zdravljenje z zdravilom Vesomni, je treba opozoriti, naj ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (omotica, šibkost) sedejo ali ležejo, dokler simptomi ne minejo.

Med operacijo katarakte ali glavkoma se je nekaterim bolnikom, ki so med operacijo ali predhodno prejeli tamsulozinijev klorid, pojavil medoperacijski sindrom ohlapnosti šarenice (IFIS – *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, ki je različica sindroma majhne zenice). IFIS lahko poveča tveganje za očesne zaplete med operacijo in po njej. Zato zdravila Vesomni ni priporočljivo uvesti bolnikom, ki imajo predvideno operacijo katarakte ali glavkoma. Prekinitev zdravljenja z zdravilom Vesomni od 1 do 2 tedna pred operacijo katarakte ali glavkoma je v posameznih primerih morda bila v pomoč, toda korist prenehanja zdravljenja ni dokazana. Zdravniki in oftalmološke ekipe, ki operirajo katarakto, morajo med predoperacijsko oceno preveriti, ali bolnik, predviden za operacijo katarakte ali glavkoma, prejema ali je prejel zdravilo Vesomni, da lahko pripravijo ustrezne ukrepe za obvladovanje IFIS med operacijo.

Zdravilo Vesomni je treba previdno uporabljati v kombinaciji z zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5) in se ga ne sme uporabljati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4, npr. s ketokonazolom, pri bolnikih, ki so fenotipsko slabi presnavljalci s CYP2D6, ali pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP2D6, npr. paroksetin.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasna uporaba s katerikoli antiholinergično delujočim zdravilom lahko poveča izražanje terapevtskih učinkov in neželene učinke. Od prenehanja uporabe zdravila Vesomni do uvedbe kakršnega koli antiholinergičnega zdravljenja mora miniti približno en teden. Terapevtski učinek solifenacina se lahko med sočasno uporabo agonistov holinergičnih receptorjev zmanjša.

##### *Medsebojna delovanja z zaviralci CYP3A4 in CYP2D6*

Sočasna uporaba solifenacina in ketokonazola (močan zaviralec CYP3A4) (200 mg/dan) je povečala  $C_{max}$  solifenacina za 1,4-krat in njegovo površino pod krivuljo (AUC) za 2,0-krat; ketokonazol v odmerku 400 mg/dan pa je za 1,5-krat povečal  $C_{max}$  solifenacina in za 2,8-krat njegove AUC.

Sočasna uporaba tamsulozina s ketokonazolom v odmerku 400 mg/dan je povzročila 2,2-kratno povečanje  $C_{max}$  tamsulozina in 2,8-kratno povečanje njegove AUC.

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so ketokonazol, ritonavir, nelfinavir in itrakonazol, lahko poveča izpostavljenost solifenacinu in tamsulozinu, zato je treba zdravilo Vesomni v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 uporabljati previdno. Zdravila Vesomni se ne sme uporabljati hkrati z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih, ki so fenotipsko slabi presnavljalci s CYP2D6, ali pri bolnikih, ki že uporabljajo močne zaviralce CYP2D6.

Sočasna uporaba zdravila Vesomni z verapamilom (ki je zmeren zaviralec CYP3A4), je povzročila približno 2,2-kratno povečanje  $C_{max}$  in AUC tamsulozina in približno 1,6-kratno povečanje  $C_{max}$  in AUC solifenacina. Zdravilo Vesomni je treba v kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A4 uporabljati previdno.

Sočasna uporaba tamsulozina s šibkim zaviralcem CYP3A4 cimetidinom (400 mg na 6 ur) je povzročila 1,44-kratno povečanje AUC tamsulozina,  $C_{max}$  pa se ni bistveno spremenila. Zdravilo Vesomni se lahko uporablja s šibkimi zaviralci CYP3A4.

Sočasna uporaba tamsulozina z močnim zaviralcem CYP2D6 paroksetinom (20 mg/dan) je povečala  $C_{max}$  tamsulozina za 1,3-krat in AUC tamsulozina za 1,6-krat. Zdravilo Vesomni se lahko uporablja z zaviralci CYP2D6.

Učinek indukcije encimov na farmakokinetiko solifenacina in tamsulozina ni raziskan. Solifenacin in tamsulozin se presnavljata s CYP3A4, zato so možne farmakokinetične interakcije z induktorji CYP3A4 (npr. z rifampicinom), ki lahko zmanjšajo koncentracijo solifenacina in tamsulozina v plazmi.

#### *Druga medsebojna delovanja*

Naslednje navedbe temeljijo na informacijah, ki so na voljo za posamezni učinkovini.

#### Solifenacin

- Solifenacin lahko zmanjša učinek zdravil, ki spodbujajo motiliteto prebavil, npr. metoklopramida in cisaprida.
- *In vitro* študije s solifenacinom so pokazale, da solifenacin v terapevtskih koncentracijah ne zavira CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4. Zato ni pričakovati medsebojnega delovanja med solifenacinom in zdravili, ki jih presnavljajo ti encimi CYP.
- Uživanje solifenacina ni spremenilo farmakokinetike *R*-varfarina ali *S*-varfarina ali njenega vpliva na protrombinski čas.
- Uživanje solifenacina ni vplivalo na farmakokinetiko digoksina.

#### Tamsulozin

- Sočasna uporaba z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$  lahko povzroči hipotenzivne učinke.
- diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin ali varfarin v *in vitro* pogojih niso spremenili proste frakcije tamsulozina v človeški plazmi. Tamsulozin ne spremeni proste frakcije diazepama, propranolola, triklormetiazida ali klormadinona. Toda diklofenak in varfarin lahko povečata hitrost odstranjevanja tamsulozina.
- Sočasna uporaba furosemda zniža koncentracijo tamsulozina v plazmi, vendar koncentracija ostane v normalnem območju, zato je sočasna uporaba sprejemljiva.
- *In vitro* študije s tamsulozinom so pokazale, da tamsulozin v terapevtskih koncentracijah ne zavira CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4. Zato ni pričakovati medsebojnega delovanja med tamsulozinom in zdravili, ki jih presnavljajo ti encimi CYP.
- Med sočasno uporabo tamsulozina z atenololom, enalaprilom ali teofilinom niso opazili medsebojnega delovanja.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### *Plodnost*

Vpliv zdravila Vesomni na plodnost ni ugotovljen. Študije s solifenacinom ali tamsulozinom na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost in zgodnji embrionalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

V kratkotrajnih in dolgotrajnih kliničnih študijah s tamsulozinom so opazili ejakulacijske motnje. V obdobju po odobritvi so poročali o motnjah ejakulacije, retrogradni ejakulaciji in nezmožnosti ejakulacije.

### *Nosečnost in dojenje*

Zdravilo Vesomni ni indicirano pri ženskah.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Vesomni na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa je bolnike treba seznaniti, da se jim lahko pojavijo omotica, zamegljen vid, utrujenost in občasno zaspanost, ki lahko neugodno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### *Povzetek varnostnega profila zdravila*

Zdravilo Vesomni ima lahko antiholinergične neželene učinke, ki so na splošno blagi do zmerni. V kliničnih študijah med razvojem zdravila Vesomni so bili najpogosteje zabeleženi neželeni učinki suha usta (9,5 %), zaprtje (3,2 %) in dispepsija (vključno z bolečinami v trebuhu; 2,4 %). Drugi pogosti neželeni učinki so omotica (vključno z vrtoglavico; 1,4 %), zamegljen vid (1,2 %), utrujenost (1,2 %) in motnja ejakulacije (vključno z retrogradno ejakulacijo; 1,5 %). Akutna retenca urina (0,3 %, občasno) je najresnejši neželeni učinek, ki so ga v kliničnih študijah opazili med zdravljenjem z zdravilom Vesomni.

##### *Tabelarni povzetek neželenih učinkov*

V spodnji preglednici stolpec "Pogostnost z zdravilom Vesomni" prikazuje neželene učinke, opažene med dvojno slepimi kliničnimi študijami, izvedenimi med razvojem zdravila Vesomni (na podlagi poročil o neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem, ki so bili opisani pri vsaj dveh bolnikih in so se v dvojno slepih študijah pojavili pogosteje kot pri placebo).

V stolpcih "Pogostnost s solifenacinom" in "Pogostnost s tamsulozinom" so prikazani neželeni učinki (NU), predhodno opisani z eno od obeh učinkovin (kot so navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila za solifenacin 5 mg in 10 mg ter tamsulozin 0,4 mg), ki se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem z zdravilom Vesomni (nekateri od teh učinkov se med programom kliničnega razvoja zdravila Vesomni niso pojavili).

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena takole: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem/Prednostno poimenovanje	Pogostnost NU, opažena med razvojem zdravila Vesomni	Pogostnost NU, opažena s posameznima učinkovinama	
		solifenacin 5 mg in 10 mg <sup>#</sup>	tamsulozin 0,4 mg <sup>#</sup>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			
okužba sečil		občasni	
cistitis		občasni	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			
anafilaktična reakcija		neznan *	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			
zmanjšan apetit		neznan *	
hiperkaliemija		neznan *	
<b>Psihiatrične motnje</b>			
halucinacije		zelo redki*	
zmedenost		zelo redki*	

Organski sistem/Prednostno poimenovanje	Pogostnost NU, opažena med razvojem zdravila Vesolni	Pogostnost NU, opažena s posameznima učinkovinama	
		solifenacin 5 mg in 10 mg <sup>#</sup>	tamsulozin 0,4 mg <sup>#</sup>
delirij		neznana *	
<b>Bolezni živčevja</b>			
omotičnost	pogosti	redki*	pogosti
somnolenca		občasni	
spremenjen okus		občasni	
glavobol		redki*	občasni
sinkopa			redki
<b>Očesne bolezni</b>			
zamegljen vid	pogosti	pogosti	neznana *
sindrom medoperacijske ohlapnosti šarenice (IFIS)			neznana **
suhe oči		občasni	
glavkom		neznana *	
okvara vida			neznana *
<b>Srčne bolezni</b>			
palpitacije		neznana *	občasni
<i>torsade de pointes</i>		neznana *	
podaljšan QT interval na EKG		neznana *	
atrijska fibrilacija		neznana *	neznana *
aritmija			neznana *
tahikardija		neznana *	neznana *
<b>Žilne bolezni</b>			
ortostatska hipotenzija			občasni
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			
rinitis			občasni
suh nos		občasni	
dispneja			neznana *
disfonija		neznana *	
epistaksa			neznana *
<b>Bolezni prebavil</b>			
izsušena usta	pogosti	zelo pogosti	
prebavne motnje	pogosti	pogosti	
zaprtje	pogosti	pogosti	občasni
slabost		pogosti	občasni
bolečine v trebuhu		pogosti	
gastroezofagealna refluksna bolezen		občasni	
diareja			občasni

Organski sistem/Prednostno poimenovanje	Pogostnost NU, opažena med razvojem zdravila Vesomni	Pogostnost NU, opažena s posameznima učinkovinama	
		solifenacin 5 mg in 10 mg <sup>#</sup>	tamsulozin 0,4 mg <sup>#</sup>
suho grlo		občasni	
bruhanje		redki*	občasni
obstrukcija kolona		redki	
fekalna impakcija		redki	
ileus		neznana *	
nelagodje v trebuhu		neznana *	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			
bolezen jeter		neznana *	
nenormalni testi jetrne funkcije		neznana *	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
pruritus	občasni	redki*	občasni
suha koža		občasni	
izpuščaj		redki*	občasni
koprivnica		zelo redki*	občasni
angioedem		zelo redki*	redki
Stevens-Johnsonov sindrom			zelo redki
multiformni eritem		zelo redki*	neznana *
eksfoliativni dermatitis		neznana *	neznana *
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
mišična šibkost		neznana *	
<b>Bolezni sečil</b>			
retenca urina***	občasni	redki	
težave pri mikciji		občasni	
okvara ledvic		neznana *	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>			
motnje ejakulacije, vključno z retrogradno ejakulacijo in nezmožnostjo ejakulacije	pogosti		pogosti
priapizem			zelo redki
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
utrujenost	pogosti	občasni	
periferni edem		občasni	
astenija			občasni

<sup>#</sup>: Neželeni učinki solifenacina in tamsulozina v tej preglednici so neželeni učinki, navedeni v povzetku glavnih značilnosti enega in drugega zdravila.

\*: Na podlagi postmarketinških prijav. Ti spontano prijavljeni neželeni učinki izvirajo iz izkušenj med obdobjem trženja po vsem svetu, zato njihove pogostnosti ter vloge solifenacina oziroma tamsulozina pri njihovem nastanku ni mogoče zanesljivo ugotoviti.

\*\* : Na podlagi prijav v obdobju trženja; opaženo med operacijo katarakte in glavkoma.

\*\*\*: Glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

### *Dolgoročna varnost zdravila Vesomni*

Profil neželenih učinkov, opažen med zdravljenjem do 1 leta, je bil podoben kot v 12-tedenskih študijah. Bolniki zdravilo dobro prenašajo in dolgotrajna uporaba ni bila povezana s posebnimi neželenimi učinki.

### *Opis izbranih neželenih učinkov*

Glede retence urina glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

### *Starejše osebe*

Terapevtska indikacija za zdravilo Vesomni – zmerni do hudi simptomi motenega shranjevanja urina (nujna mikcija, pogostejša mikcija) in simptomi motenega odvajanja urina pri moških z benigno hiperplazijo prostate – je bolezen starejših moških. Klinični razvoj zdravila Vesomni je potekal pri bolnikih, starih od 45 do 91 let; povprečna starost je bila 65 let. Neželeni učinki v starejši populaciji so bili podobni kot v mlajši populaciji.

### *Poročanje o domnevnih neželenih učinkih*

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### *Simptomi*

Preveliko odmerjanje kombinacije solifenacina in tamsulozina lahko povzroči hude antiholinergične učinke in akutno hipotenzijo. Največji odmerek, ki ga je bolnik po nesreči prejel med klinično študijo, je bil 126 mg solifenacinijevega sukcinata in 5,6 mg tamsulozinijevega klorida. Bolnik je ta odmerek dobro prenesel; edini zabeleženi neželeni učinek je bila blaga suhost ust, ki je trajala 16 dni.

### *Zdravljenje*

V primeru prevelikega odmerjanja solifenacina in tamsulozina je bolnika treba zdraviti z aktivnim ogljem. Izpiranje želodca koristi, če je opravljeno v 1. uri, ne sme pa se sprožiti bruhanja.

Tako kot pri drugih antiholinergikih je mogoče simptome prevelikega odmerka sestavine solifenacin zdraviti takole:

- hude centralne antiholinergične učinke, kot npr. halucinacije ali izrazito vznemirjenost: zdravite s fizostigminom ali karbaholom;
- konvulzije ali izrazito ekscitiranost: zdravite z benzodiazepini;
- respiratorno insuficienco: zdravite z umetno ventilacijo;
- tahikardijo: zdravite simptomatsko, če je treba. Blokatorje beta je treba uporabljati previdno, ker lahko sočasno preveliko odmerjanje tamsulozina izzove hudo hipotenzijo;
- retenca urina: zdravite s kateterizacijo.



Tako kot velja za druge antimuskarinike, je treba v primeru prevelikega odmerjanja posebno pozornost nameniti bolnikom z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT (tj. hipokaliemijo, bradikardijo in sočasno uporabo zdravil, ki podaljšujejo interval QT) ali z določenimi že prej obstoječimi srčnimi boleznimi (tj. ishemijo miokarda, aritmijo, kongestivnim srčnim popuščanjem).

Akutno hipotenzijo, ki se lahko pojavi po prevelikem odmerku sestavine tamsulozin, je treba zdraviti simptomatsko. Ni verjetno, da bi hemodializa koristila, ker je tamsulozin v zelo veliki meri vezan na beljakovine v plazmi.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: G04CA53

#### *Mehanizem delovanja*

Zdravilo Vesomni je tableta s fiksno kombinacijo dveh učinkovin: solifenacin in tamsulozin. Ti učinkovini imata med seboj neodvisen in komplementaren mehanizem delovanja za zdravljenje simptomov spodnjih sečil, povezanih z benigno hiperplazijo prostate, s simptomi motenega shranjevanja urina.

Solifenacin je kompetitiven in selektiven antagonist muskarinskih receptorjev in nima pomembne afinitete za različne druge testirane receptorje, encime in ionske kanalčke. Solifenacin ima največjo afiniteto za muskarinske receptorje  $M_3$ , nato pa za muskarinske receptorje  $M_1$  in  $M_2$ .

Tamsulozin je antagonist adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub>. Selektivno in kompetitivno se veže na postsinaptične adrenergične receptorje alfa<sub>1</sub>, zlasti na podvrsti alfa<sub>1A</sub> in alfa<sub>1D</sub>, in je močan antagonist v tkivih spodnjih sečil.

#### *Farmakodinamični učinki*

Tablete zdravila Vesomni vsebujejo dve učinkovini, ki imata medsebojno neodvisne in komplementarne učinke na simptome spodnjih sečil, povezane z BPH, s simptomi motenega shranjevanja urina:

solifenacin izboljša težave s funkcijo shranjevanja, povezane z nenevronske sproščanjem acetilholina, ki aktivira receptorje  $M_3$  v mehurju. Nenevronske sproščeni acetilholin senzibilizira urotelijsko senzorično funkcijo s posledično nujno po odvajanju in pogostim odvajanjem.

Tamsulozin izboljša simptome praznjenja (poveča največjo hitrost toka urina), ker s sprostitvijo gladkih mišic v prostati, vratu mehurja in sečnici odpravi obstrukcijo. Izboljša tudi simptome motenega shranjevanja urina.

#### *Klinična učinkovitost in varnost*

Učinkovitost je bila dokazana v ključni študiji 3. faze pri bolnikih s simptomi spodnjih sečil, povezanih z BPH, z motenimi simptomi odvajanja (obstruktivnimi simptomi) in vsaj enim od naslednjih simptomov motenega shranjevanja urina (iritativnih simptomov):  $\geq 8$  uriniranj/24 ur in  $\geq 2$  nuj/24 ur.

Zdravilo Vesomni je od izhodišča do konca študije v primerjavi s placebom doseglo statistično značilno izboljšanje dveh primarnih opazovanih dogodkov: celotna ocena po IPSS vprašalniku (IPSS - *International Prostate Symptom Score*) in celotna ocena zmanjšanja nuje po odvajanju in pogostnosti odvajanja (*Total Urgency and Frequency Score*); prav tako tudi sekundarnih opazovanih dogodkov pogostnost nuje, pogostnost odvajanja, povprečni volumen urina na mikcijo, nokturije, podocene praznjenja po IPSS, podocene shranjevanja po IPSS, kakovosti

življenja po IPSS, oceno motečega vpliva po vprašalniku OAB-q (*Overactive Bladder questionnaire*) ter oceno zdravstvene kakovosti življenja po OAB-q, vključno z vsemi podocenami (premagovanje, skrbi, spanje in socialni vidik).

V primerjavi s tamsulozinom v OCAS (oral control absorption system) je zdravilo Vesomni prineslo večje izboljšanje celotne ocene nuje in njene pogostnosti ter pogostnosti uriniranja, količine povprečno izločenega urina na mikcijo in podocene shranjevanja po IPSS. To so spremljala bistvena izboljšanja kakovosti življenja po IPSS in celotnega seštevka zdravstvene kakovosti življenja po OAB-Q, vključno z vsemi podocenami. V primerjavi s tamsulozinom OCAS je bilo zdravilo Vesomni primerljivo učinkovito v zmanjševanju simptomov po IPSS vprašalniku ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Zdravilo Vesomni

Spodnje informacije prikazujejo farmakokinetične parametre po večkratnem odmerjanju zdravila Vesomni.

Študija relativne biološke uporabnosti pri večkratnem odmerjanju je pokazala, da je z uporabo zdravila Vesomni dosežena izpostavljenost primerljiva tisti, ki je dosežena s sočasno uporabo ločenih tablet solifenacina in tamsulozina v OCAS v enakem odmerku.

### *Absorpcija*

Po večkratnem odmerjanju zdravila Vesomni je bil  $t_{max}$  solifenacina v različnih študijah med 4,27 ure in 4,76 ure,  $t_{max}$  tamsulozina pa med 3,47 ure in 5,65 ure. Vrednost  $C_{max}$  solifenacina je znašala od 26,5 ng/ml do 32,0 ng/ml,  $C_{max}$  tamsulozina pa od 6,56 ng/ml in 13,3 ng/ml. Vrednosti AUC solifenacina so segale od 528 ng.h/ml do 601 ng.h/ml, tamsulozina pa od 97,1 ng.h/ml do 222 ng.h/ml. Absolutna biološka uporabnost solifenacina je približno 90 %, tamsulozina pa se po oceni absorbira od 70 do 79 %.

Izvedli so študijo vpliva hrane z enkratnim odmerkom zdravila Vesomni, uporabljenega na tešče, po malo mastnem in nizkokaloričnem zajtrku ter po zelo mastnem in visokokaloričnem zajtrku. Po zelo mastnem in visokokaloričnem zajtrku so v primerjavi s stanjem na tešče opazili 54 % povečanje  $C_{max}$  tamsulozinske komponente in 33 % povečanje njene AUC. Malo masten in nizkokaloričen zajtrk ni vplival na farmakokinetiko tamsulozina. Na farmakokinetiko solifenacinske sestavine nista vplivala ne malo masten in nizkokaloričen zajtrk ne zelo masten in visokokaloričen zajtrk.

Sočasna uporaba solifenacina in tamsulozina v OCAS je povzročila 1,19-kratno povečanje  $C_{max}$  in 1,24-kratno povečanje AUC tamsulozina v primerjavi z AUC tamsulozina v tabletah OCAS, uporabljenih samih. Znakov vpliva tamsulozina na farmakokinetiko solifenacina ni bilo.

### *Izločanje*

Po enkratni uporabi zdravila Vesomni je bil  $t_{1/2}$  solifenacina od 49,5 do 53,0 ur, tamsulozina pa od 12,8 do 14,0 ur.

Večkratno odmerjanje 240 mg verapamila na dan hkrati z zdravilom Vesomni je povzročilo 60 % povečanje  $C_{max}$  in 63 % povečanje AUC solifenacina, medtem ko se je  $C_{max}$  tamsulozina povečala za 115 % in njegova AUC za 122 %. Spremembe  $C_{max}$  in AUC ne veljajo za klinično pomembne.

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov 3. faze je pokazala povezanost intraindividualne variabilnosti farmakokinetike tamsulozina z razlikami v starosti, telesni višini in koncentraciji  $\alpha_1$ -kislega glikoproteina v plazmi. Višja starost in večja koncentracija  $\alpha_1$ -kislega glikoproteina sta bili povezani s povečanjem AUC, večja telesna višina pa z zmanjšanjem AUC. Isti dejavniki so povzročili podobne spremembe farmakokinetike solifenacina. Poleg tega je bilo z višjimi

vrednostmi AUC povezano zvišanje gama-glutamyltranspeptidaze. Te spremembe AUC ne veljajo za klinično pomembne.

Informacije o obeh posameznih učinkovinah, uporabljenih samostojno, dopolnjujejo farmakokinetične lastnosti zdravila Vesomni:

### Solifenacin

#### *Absorpcija*

Pri tabletah solifenacina  $t_{max}$  ni odvisen od odmerka in je lahko v razponu 3 do 8 ur po večkratnem odmerku.  $C_{max}$  in AUC se v razponu od 5 do 40 mg povečujeta sorazmerno odmerku. Absolutna biološka uporabnost je približno 90 %.

#### *Porazdelitev*

Navidezni volumen porazdelitve solifenacina po intravenski uporabi je približno 600 l. Približno 98 % solifenacina je vezanega na beljakovine v plazmi, v prvi vrsti na  $\alpha_1$ -kislil glikoprotein.

#### *Biotransformacija*

Solifenacin ima majhen učinek prvega prehoda in se presnovi počasi. Solifenacin se izdatno presnovi v jetrih, predvsem preko CYP3A4. Vendar obstaja alternativna pot presnove, ki lahko pripomore k presnovi solifenacina. Sistemski očistek solifenacina je približno 9,5 l/uro. Po peroralni uporabi so v plazmi poleg solifenacina odkrili še en farmakološko aktiven presnovek (4R-hidroksisolifenacin) in tri neaktivne presnovke (N-glukuronid, N-oksid in 4R-hidroksil-N-oksid solifenacina).

#### *Izločanje*

Po enkratni uporabi 10 mg s [<sup>14</sup>C] označenega solifenacina so v 26 dneh približno 70 % radioaktivnosti odkrili v urinu in 23 % v blatu. V urinu se približno 11 % radioaktivnosti pojavi kot nespremenjena učinkovina, približno 18 % kot N-oksidni presnovek, 9 % kot 4R-hidroksi-N-oksidni presnovek in 8 % kot 4R-hidroksi presnovek (aktivni presnovek).

### Tamsulozin

#### *Absorpcija*

Pri tamsulozinu v OCAS je  $t_{max}$  od 4 do 6 ur po večkratnem odmerjanju 0,4 mg/dan.  $C_{max}$  in AUC se v razponu od 0,4 do 1,2 mg povečujeta sorazmerno odmerku. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je približno 57 %.

#### *Porazdelitev*

Volumen porazdelitve tamsulozina po intravenski uporabi je približno 16 l. Približno 99 % tamsulozina je vezanega na beljakovine v plazmi, v prvi vrsti na  $\alpha_1$ -kislil glikoprotein.

#### *Biotransformacija*

Tamsulozin ima majhen učinek prvega prehoda in se presnovi počasi. Tamsulozin se izdatno presnovi v jetrih, predvsem preko CYP3A4 in CYP2D6. Sistemski očistek tamsulozina je približno 2,9 l/uro. Večina tamsulozina je v plazmi v obliki nespremenjene učinkovine. Noben od presnovkov tamsulozina ni bil bolj aktiven kot učinkovina.

#### *Izločanje*

Po enkratnem odmerku 0,2 mg s [<sup>14</sup>C] označenega tamsulozina se je po 1 tednu približno 76 % radioaktivnosti izločilo v urinu in 21 % v blatu. V urinu se približno 9 % radioaktivnosti pojavi kot nespremenjeni tamsulozin, približno 16 % kot sulfat o-deetiliranega tamsulozina in 8 % kot o-etoksifenoksi ocetna kislina.

## Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

### *Starejše osebe*

V kliničnih farmakoloških in biofarmaceutskih študijah je bila starost preiskovancev od 19 do 79 let. Po uporabi zdravila Vesomni so največjo povprečno izpostavljenost ugotovili pri starejših preiskovancih. Kljub temu pa je bila vrednost povprečne izpostavljenosti pri starejših bolnikih popolnoma primerljiva z vrednostjo pri posameznih mlajših preiskovancih. To je potrdila populacijska farmakokinetična analiza podatkov 2. in 3. faze. Zdravilo Vesomni se lahko uporablja pri starejših bolnikih.

### *Okvara ledvic*

#### Zdravilo Vesomni

Zdravilo Vesomni se lahko uporablja pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, previdno pa ga je treba uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Farmakokinetika zdravila Vesomni pri bolnikih z okvaro ledvic ni raziskana.

Naslednje navedbe predstavljajo informacije, ki so na voljo za posamezni sestavini, kar zadeva okvaro ledvic.

#### Solifenacin

AUC in  $C_{max}$  solifenacina se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic nista bistveno razlikovali od tistih pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $\leq 30$  ml/min) je bila izpostavljenost solifenacinu značilno večja kot pri kontrolnih osebah; povečanje  $C_{max}$  je bilo približno 30 %, AUC več kot 100 % in  $t_{1/2}$  več kot 60 %. Med očistkom kreatinina in očistkom solifenacina so ugotovili statistično značilno povezanost. Farmakokinetika pri bolnikih na hemodializi ni raziskana.

#### Tamsulozin

Farmakokinetiko tamsulozina so primerjali pri 6 preiskovancih z blago do zmerno ( $30 \leq$  očistek kreatinina  $< 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ali hudo ( $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) okvaro ledvic in pri 6 zdravih preiskovancih (očistek kreatinina  $> 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Zaradi spremenjene vezave na  $\alpha_1$ -kislil glikoprotein so sicer opažali spremembo celotne koncentracije tamsulozina v plazmi, toda nevezana (aktivna) koncentracija tamsulozinijevega klorida in intrinzični očistek sta ostala razmeroma konstantna. Bolnikov s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) niso preučevali.

### *Okvara jeter*

#### Zdravilo Vesomni

Zdravilo Vesomni se lahko uporablja pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter, kontraindicirano pa je pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Farmakokinetika zdravila Vesomni pri bolnikih z okvaro jeter ni raziskana. Naslednje navedbe predstavljajo informacije, ki so na voljo za posamezni sestavini, kar zadeva okvaro jeter.

#### Solifenacin

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh od 7 do 9) se  $C_{max}$  ni spremenila, AUC se je povečala za 60 % in  $t_{1/2}$  se je podvojil. Farmakokinetika solifenacina pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni raziskana.

#### Tamsulozin

Farmakokinetiko tamsulozina so primerjali pri 8 preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh od 7 do 9) in pri 8 zdravih preiskovancih. Zaradi spremenjene vezave na  $\alpha_1$ -kislil glikoprotein so sicer opažali spremembo celotne koncentracije tamsulozina v plazmi, toda nevezana (aktivna) koncentracija tamsulozina se ni pomembno spremenila, intrinzični očistek

nevezanega tamsulozina pa se je spremenil le zmerno (32 %). Tamsulozin ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predkliničnih študij z zdravilom Vesomni niso izvedli. Solifenacin in tamsulozin sta bila vsak zase obširno ocenjena v testih toksičnosti na živalih. Izsledki so se skladali z njunim znanim farmakološkim delovanjem. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, plodnosti, embrio-fetalnega razvoja, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za povečanje pogostnosti ali sinergizem neželenih učinkov pri človeku med kombinirano uporabo solifenacina in tamsulozina.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol (E421)  
maltoza  
makrogol 7.000.000  
makrogol 8000  
magnezijev stearat (E470b)  
butilhidroksitoluen (E321)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
hipromeloza (E464)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Alumijasti pretisni omoti vsebujejo 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 200 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Astellas Pharma d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
1000 Ljubljana  
Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/14/01635/001-011

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 08. 7. 2014  
Datum zadnjega podaljšanja: 28. 6. 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21. 3. 2018