

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VESOMNI 6 mg/0.4 mg değiştirilmiş salımlı tablet.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 4.5 mg solifenasin serbest baza eşdeğer 6 mg solifenasin süksinat ve 0.37 mg tamsulosin serbest baza eşdeğer 0,4 mg tamsulosin hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

“Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız”.

3. FARMASÖTİK FORM

Değiştirilmiş salımlı tablet

Yaklaşık 9 mm çapında, kırmızı film kaplı, “6/0.4” oyulmuş baskılı, yuvarlak tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erkeklerde monoterapi ile yeterli yanıt vermeyen, benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkili orta ila şiddetli idrar depolama semptomları (sıkışma, idrar yapma sıklığında artma) ve idrar yapma semptomlarının tedavisi

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin erkekler (yaşlı hastalar dahil olmak üzere):

Günde bir kez, yemeklerle birlikte veya aç karnına, bir VESOMNI tablet (6 mg/0.4 mg).

Günlük maksimum doz bir VESOMNI tablet (6 mg/0.4 mg).

Uygulama şekli:

Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, ısırılmamalıdır. Tableti ezmeyin.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin VESOMNI'nin farmakokinetiği üzerindeki etkileri çalışılmamıştır.

Ancak, her bir aktif maddenin farmakokinetiği üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir (bakınız Bölüm 5.2). VESOMNI, hafif – orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir (kreatinin klirensi > 30 mL/dk). Şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalar (kreatinin klirensi ≤ 30 mL/dk) dikkatle tedavi edilmeli ve bu hastalarda günlük maksimum doz bir VESOMNI Tablet (6 mg/0.4 mg) olmalıdır. (Bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım Uyarıları ve Önlemleri)

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetersizliğinin VESOMNI'nin farmakokinetiği üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Ancak, her bir aktif maddenin farmakokinetik üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir (bakınız Bölüm 5.2). VESOMNI, hafif karaciğer yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir (Child-Pugh skoru ≤ 7). Orta derecede karaciğer yetersizliği olan hastalar (Child-Pugh skoru 7-9) dikkatle tedavi edilmeli ve bu hastalarda günlük maksimum doz bir VESOMNI Tablet (6 mg/0.4 mg) olmalıdır. Şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru >9) VESOMNI kullanımını kontrendikedir (*Bakınız Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar*).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk ve ergen hastalarda VESOMNI'nin kullanımı ile ilgili bir endikasyon bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yetişkinlerden farklı bir doz önerisi bulunmamaktadır.

Orta ve güçlü Sitokrom P450 3A4 inhibitörleri

VESOMNI'nin maksimum günlük dozu bir tablet (6 mg/0.4 mg) ile sınırlanmalıdır. Orta veya güçlü Sitokrom P450 3A4 (CYP 3A4) inhibitörleri, örn. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nefinavir, itrakonazol, ile birlikte tedavi edilen hastalarda VESOMNI dikkatli kullanılmalıdır (*Bakınız Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde(ler)e veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda.
- Hemodiyalize giren hastalarda (*Bakınız Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler*).
- Şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda (*Bakınız Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler*).
- Şiddetli böbrek yetersizliği olan ve aynı zamanda güçlü Sitokrom P450 (CYP) 3A4 inhibitörleri, örn. ketokonazol, ile tedavi edilen hastalarda (*Bakınız Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).
- Orta derecede karaciğer yetersizliği olan ve aynı zamanda güçlü CYP 3A4 inhibitörleri, örn. ketokonazol, ile tedavi edilen hastalarda (*Bakınız Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).
- Şiddetli gastrointestinal hastalıkları (toksik megakolon dahil), myasthenia gravis veya dar açılı glokomu olan ya da bu hastalıkların riskini taşıyan hastalarda.
- Ortostatik hipotansiyon öyküsü olan hastalarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VESOMNI şu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Şiddetli böbrek yetmezliği,
- Üriner retansiyon riski,
- Gastrointestinal tıkanma hastalıkları,
- Gastrointestinal motilitede azalma riski,
- Hiatus hernisi/gastro-özofajiyal reflü ve/veya eşzamanlı olarak özofajiti sebep olabilecek veya alevlendirebilecek ilaç (örneğin bifosfonatlar) kullananlar,

- Otonomik nöropati.

Benign prostat hiperplazisine benzer semptomlara yol açabilecek diğer hastalıkların olup olmadığını belirlemek için hasta dikkatlice muayene edilmelidir.

Sık idrara çıkmanın diğer sebepleri (kalp yetersizliği veya böbrek hastalıkları) VESOMNI tedavisine başlamadan önce değerlendirilmelidir. Eğer bir üriner sistem enfeksiyonu varsa, uygun antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Önceden var olan uzun QT sendromu ve hipokalemi gibi risk faktörleri bulunan hastalar, solifenasin süksinat ile tedavi edildiklerinde, QT uzaması ve Torsade de Pointes gözlenmiştir.

Solifenasin süksinat ve tamsulosin alan bazı hastalarda havayollarını tıkayan anjiyoödem bildirilmiştir. Anjiyoödem meydana gelirse, VESOMNI kesilmeli ve yeniden başlanmamalıdır. Uygun tedavi ve/veya önlemler uygulanmalıdır.

Solifenasin süksinat ile tedavi edilen bazı hastalarda anafilaktik reaksiyon bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyon gelişen hastalarda VESOMNI kesilmeli ve uygun tedavi ve/veya önlemler uygulanmalıdır.

Diğer alfa1-adrenoseptör antagonistlerinde olduğu gibi, bazı bireysel olgularda tamsulosin tedavisi sırasında kan basıncında azalma ve buna bağlı olarak da, nadiren, bayılma meydana gelebilir. VESOMNI tedavisine başlanan hastalar, ortostatik hipotansiyonun ilk belirtileri (baş dönmesi, halsizlik) görüldüğünde, semptomlar kaybolana kadar oturulmaları ya da yatmaları için uyarılmalıdır.

Halen tamsulosin almakta olan veya geçmişte almış olan bazı hastalarda, katarakt ve glokom cerrahisi sırasında “İntraoperatif Flopi (Sarsak) İris Sendromu” (IFIS, küçük pupil sendromunun bir varyantı) gözlenmiştir. IFIS, operasyon sırasında veya sonrasında göz komplikasyonu riskini arttırabilir. Bu nedenle, katarakt veya glokom cerrahisi planlanan hastalara VESOMNI başlanması önerilmemektedir. Katarakt veya glokom cerrahisinden 1-2 hafta öncesinde tamsulosinin bırakılmasının yararlı olduğu yönünde anekdotal görüşler vardır; ancak katarakt cerrahisi öncesinde tedaviyi bırakmanın yararlılığı henüz belirlenmemiştir. Pre-operatif değerlendirme sırasında cerrahlar ve oftalmoloji uzmanları, katarakt veya glokom cerrahisi planlanan hastaların halen ya da daha önceden VESOMNI ile tedavi olup olmadığını irdelemeli ve cerrahi sırasında IFIS tedavisiyle ilgili gerekli önlemleri almalıdırlar.

VESOMNI, orta veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyon durumunda dikkatli kullanılmalıdır (bakınız Bölüm 4.5) ve CYP2D6 metabolizasyonu zayıf fenotipi olan hastalarda, güçlü CYP3A4 inhibitörleri, örneğin ketokonazol, veya güçlü CYP2D6 inhibitörleri, örneğin paroksetin, ile birlikte kullanılmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antikolinergik özelliğe sahip bir başka ilaç ile birlikte kullanılması, terapötik etkilerinin daha belirgin hale gelmesine ve beklenmeyen etkilerinin ortaya çıkmasına sebep olabilir. VESOMNI tedavisi kesildikten sonra yaklaşık bir haftalık bir ara verilmeli ve ondan sonra bir başka antikolinergik tedaviye başlanmalıdır. Kolinerjik reseptör agonistleri ile birlikte kullanılması durumunda solifenasinin terapötik etkileri azalabilir.

CYP3A4 ve CYP2D6 inhibitörleri ile etkileşim

Solifenasin ile birlikte ketokonazol (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) (200 mg/gün) alındığında solifenasinin C_{maks} ve eğri altında kalan alanları (AUC) 1.4 ve 2.0 kat artarken; 400 mg/gün dozunda ketokonazol ile solifenasinin C_{maks} ve eğri altında kalan alanları (AUC) 1.5 ve 2.8 kat artar.

Tamsulosin ile birlikte 400 mg/gün dozunda ketokonazol alındığında, tamsulosinin C_{maks} ve eğri altında kalan alanları (AUC), sırasıyla, 2.2 ve 2.8 kat artar.

Ketokonazol, ritonavir, nelfinavir ve itrakonazol gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte alınması, hem solifenasine, hem de tamsulosine maruziyeti arttırabileceği için, CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyon durumunda VESOMNI dikkatli kullanılmalıdır. CYP2D6 metabolizasyonu zayıf fenotipi olan veya güçlü CYP2D6 inhibitörleri kullanan hastalarda güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte VESOMNI kullanılmamalıdır.

VESOMNI ile birlikte verapamil (orta derecede güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) kullanılması durumunda, tamsulosinin C_{maks} ve eğri altında kalan alanları (AUC) yaklaşık 2.2 kat ve solifenasinin C_{maks} ve eğri altında kalan alanları (AUC) yaklaşık 1.6 kat artar. VESOMNI, orta derecede güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Tamsulosinin zayıf CYP3A4 inhibitörü, simetidin (6 saatte bir 400 mg) ile birlikte kullanılması tamsulosinin AUC'sinde 1.44 kat artışa sebep olurken, C_{maks} 'ta anlamlı bir değişikliğe yol açmaz. VESOMNI zayıf CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanılabilir.

Tamsulosinin güçlü CYP2D6 inhibitörü, paroksetin (20 mg/gün) ile birlikte kullanılması, tamsulosinin C_{maks} ve AUC'sinde, sırasıyla, 1.3 ve 1.6 kat artışa sebep olur. VESOMNI CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte kullanılabilir.

Enzim indüksiyonunun solifenasin ve tamsulosinin farmakokinetikleri üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Solifenasin ve tamsulosin, CYP3A4 ile metabolize edildiklerinden, solifenasin ve tamsulosinin plazma konsantrasyonlarını azaltabilecek olan CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin) ile farmakokinetik etkileşim olasıdır.

Diğer etkileşimler

Aşağıdaki bilgiler her bir aktif bileşenden edinilmiş verileri yansıtmaktadır:

Solifenasin:

- Solifenasin, metoklopramid ve sisaprid gibi gastrointestinal motiliteyi uyaran ilaçların etkisini azaltabilir.
- İn-vitro çalışmalarda, solifenasinin terapötik konsantrasyonlarda CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4'ü inhibe etmediği gösterilmiştir. Bu nedenle solifenasin ile bu CYP enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar arasında etkileşim beklenmemektedir.
- Solifenasin alınması, R-varfarin veya S-varfarinin farmakokinetiklerini ya da protrombin zamanı üzerindeki etkilerini değiştirmez.
- Solifenasin alınması, digoksinin farmakokinetikleri üzerinde her hangi bir etki göstermemiştir.

Tamsulosin:

- Diğer alfa-1 adrenoseptör antagonistleri ile birlikte kullanılması hipotansiyona yol açar.

- İn vitro olarak, diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin ve varfarin insan plazmasındaki serbest tamsulosin fraksiyonlarını değiştirmez. Aynı şekilde tamsulosin de, diazepam, propranolol, triklormetiazid ve klormadinon'un serbest fraksiyonlarını değiştirmez. Ancak, diklofenak ve varfarin tamsulosinin eliminasyon hızını arttırabilir.
- Furosemid ile birlikte alınması, tamsulosinin plazma düzeylerinde azalmaya sebep olabilir, ancak düzeyler yine de normal aralık içinde kaldığından, birlikte kullanılabilirler.
- İn-vitro çalışmalarda, tamsulosinin terapötik konsantrasyonlarda CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4'ü inhibe etmediği gösterilmiştir. Bu nedenle tamsulosin ile bu CYP enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar arasında etkileşim beklenmemektedir.
- Tamsulosin ile atenolol, enalapril veya teofilin birlikte kullanıldıklarında her hangi bir etkileşim görülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Öneri:

Gebelik kategorisi: C

VESOMNI'nin kadınlarda kullanımı endike değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

VESOMNI'nin kadınlarda kullanımı endike değildir.

Gebelik:

VESOMNI'nin kadınlarda kullanımı endike değildir.

Solifenasin, tamsulosin'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (*Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. VESOMNI gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Emzirme:

VESOMNI'nin kadınlarda kullanımı endike değildir.

VESOMNI'nin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. VESOMNI'nin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da VESOMNI tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve VESOMNI tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

VESOMNI'nin fertilite üzerindeki etkileri belirlenmemiştir. Solifenasin veya tamsulosin ile yapılan hayvan çalışmalarında, fertilite ya da erken embriyonik gelişim üzerinde zararlı bir etki görülmemiştir (*Bakınız Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*).

Tamsulosin ile yapılan kısa ve uzun dönemli klinik çalışmalarda ejakülasyon bozuklukları gözlenmiştir. Pazarlama sonrası dönemde, ejakülasyon bozuklukları, retrograd ejakülasyon ve ejakülasyonun gerçekleştirilememesi bildirilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler

VESOMNI'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri konusunda çalışma yapılmamıştır. Ancak, hastaların araç ve makine kullanma yeteneklerini olumsuz etkileyebilecek olan, baş dönmesi, bulanık görme, yorgunluk ve nadiren, uyuklama hali görülebileceği konusunda bilgilendirilmeleri gerekir (*Bakınız Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler*).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik Profili Özeti

VESOMNI genellikle, hafif ila orta şiddette, antikolinergik istenmeyen etkilere yol açabilir. VESOMNI'nin geliştirilmesi sırasında yapılan klinik çalışmalarda en sık bildirilmiş olan advers etkileri, ağız kuruluğu (%9), kabızlık (%3.2) ve dispepsidir (abdominal ağrı ile birlikte, %2.4). Yaygın görülen diğer istenmeyen etkileri, baş dönmesi (vertigo dahil, %1.4), bulanık görme (%1.2), halsizlik (%1.2) ve ejakülasyon bozukluklarıdır (retrograd ejakülasyon dahil, %1.5). Akut üriner retansiyon (%0.3, seyrek), VESOMNI ile yapılan klinik çalışmalarda görülen en ciddi advers ilaç reaksiyonudur.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler tablosunda, “VESOMNI ile görülme sıklığı” sütununda, VESOMNI'nin geliştirilmesi sırasında yapılmış olan çift-kör klinik çalışmalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonları (AİR) listelenmiştir (çift-kör çalışmalarda, en az iki hastada görülmüş olan, ve plaseboya göre sıklığı daha yüksek olan, tedaviyle ilişkili advers olay bildirimleri temel alınarak hazırlanmıştır).

“Solifenasin ile görülme sıklığı” ve “Tamsulosin ile görülme sıklığı” sütunlarında ise her bir bileşen için daha önceden bildirilmiş olan (solifenasin 5 ve 10 mg ve tamsulosin 0.4 mg Kısa Ürün Bilgileri'nde (KÜB) yer alan bildirimler temel alınarak), ve VESOMNI için de görülebilecek olan istenmeyen etkiler (ADR'ler) listelenmiştir (ancak bunlardan bazıları VESOMNI ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmemiştir).

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	VESOMNI ile Görülme Sıklığı	Her Bir Bileşen İçin Görülme Sıklıkları	
		Solifenasin 5 mg ve 10 mg [#]	Tamsulosin 0.4 mg [#]
Enfeksiyon ve enfestasyonlar			
Üriner sistem enfeksiyonları		Yaygın olmayan	
Sistit		Yaygın olmayan	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Anafilaktik reaksiyon		Bilinmiyor*	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
İştah azalması		Bilinmiyor*	
Hiperkalemi		Bilinmiyor*	
Psikiyatrik hastalıklar			
Hallüsinasyon		Çok nadir*	
Konfüzyon		Çok nadir*	
Delirium		Bilinmiyor*	

Sinir sistemi hastalıkları			
Baş dönmesi	Yaygın	Nadir *	Yaygın
Uyuklama hali		Yaygın olmayan	
Disguzi (tat alma bozukluğu)		Yaygın olmayan	
Baş ağrısı		Nadir*	Yaygın olmayan
Bayılma			Nadir
Göz hastalıkları			
Bulanık görme	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor*
İntraoperatif Flopi (Sarsak) İris Sendromu” (IFIS)			Bilinmiyor*
Kuru göz		Yaygın olmayan	
Glokom		Bilinmiyor*	
Görme bozukluğu			Bilinmiyor*
Kardiyak hastalıklar			
Çarpıntı		Bilinmiyor*	Yaygın olmayan
Torsade de Pointes		Bilinmiyor*	
EKG’de QT uzaması		Bilinmiyor*	
Atriyal Fibrilasyon		Bilinmiyor*	Bilinmiyor*
Aritmi			Bilinmiyor*
Taşikardi		Bilinmiyor*	Bilinmiyor*
Vasküler hastalıklar			
Ortostatik hipotansiyon			Yaygın olmayan
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları			
Rinit			Yaygın olmayan
Burunda kuruma		Yaygın olmayan	
Dispne			Bilinmiyor*
Disfoni		Bilinmiyor*	
Burun kanaması			Bilinmiyor*
Gastrointestinal hastalıklar			
Ağız kuruluğu	Yaygın	Çok yaygın	
Dispepsi	Yaygın	Yaygın	
Kabızlık	Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Bulantı		Yaygın	Yaygın olmayan
Karın ağrısı		Yaygın	
Gastro-özofajiyal reflü		Yaygın olmayan	
Diyare			Yaygın olmayan
Boğazda kuruluk		Yaygın olmayan	
Kusma		Seyrek*	Yaygın olmayan
Kolon tıkanması		Seyrek	
Fekal sıkışma		Seyrek	
İleus		Bilinmiyor*	
Karında rahatsızlık hissi		Bilinmiyor*	
Hepato-bilier hastalıkları			
Karaciğer bozuklukları		Bilinmiyor*	
Karaciğer testlerinde anormallik		Bilinmiyor*	
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Kaşıntı	Yaygın olmayan	Nadir*	Yaygın olmayan
Ciltte kuruma		Yaygın olmayan	

Döküntü		Nadir*	Yaygın olmayan
Ürtiker		Çok nadir*	Yaygın olmayan
Anjiyoödem		Çok nadir*	Seyrek
Stevens-Johnson sendromu			Çok seyrek
Eritema multiforme		Çok nadir*	Bilinmiyor*
Eksfoliyatif dermatit		Bilinmiyor*	Bilinmiyor*
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Kaslarda zayıflık		Bilinmiyor*	
Böbrek ve idrar hastalıkları			
Üriner Retansiyon***	Yaygın olmayan	Nadir	
İdrar yapmada zorlanma		Yaygın olmayan	
Böbrek yetersizliği		Bilinmiyor*	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			
Retrograd ejakülasyon ve ejakülasyonun gerçekleştirilememesi dahil olmak üzere ejakülasyon bozuklukları	Yaygın		Yaygın
Priapizm			Çok seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			
Yorgunluk	Yaygın	Yaygın olmayan	
Periferik ödem		Yaygın olmayan	
Asteni			Yaygın olmayan

#: Solifenasin ve tamsulosin için bu tabloda listelenen istenmeyen etkiler her iki bileşenin Kısa Ürün Bilgileri'nden alınmıştır.

*: Pazarlama sonrası bildirimlerden elde edilmiştir. Dünya genelinde, pazarlama sonrasında spontane olarak bildirilen olaylar oldukları için, olayların sıklıkları ve solifenasin ya da tamsulosinin rolleri ve nedensellikler güvenilir şekilde belirlenememektedir.

** : Pazarlama sonrası bildirimlerden elde edilmiştir, katarakt ve glokom cerrahisi sırasında gözlenmiştir.

***: bakınız Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.

VESOMNI ile 1 yıllık tedavi sonrasında gözlemlenen istenmeyen etkiler, 12 haftalık çalışmalarda gözlemlenenler ile benzerdir. Uzun süreli kullanımda, VESOMNI iyi tolere edilmiş ve uzun süreli kullanıma özgü bir istenmeyen etki gözlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon

VESOMNI'nin terapötik endikasyonu olan BPH ile ilişkili idrar yapma semptomları ve orta ila şiddetli depolama semptomları (sıkışma, idrar yapma sıklığında artma), yaşlı kişileri etkileyen bir hastalıktır. VESOMNI'nin klinik gelişimi, ortalama yaşı 65 olan, 45 – 91 yaş arasında gerçekleştirilmiştir. Yaşlı hastalarda gözlemlenen istenmeyen etkiler daha genç nüfus ile benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomları

Solifenasin ve tamsulosin kombinasyonunun doz aşımı şiddetli antikolinergik etkilere ve ayrıca hipotansiyona sebep olur. Bir klinik çalışma sırasında kazayla alınan en yüksek doz 126 mg solifenasin süksinat ve 5.6 mg tamsulosine eşdeğerdir. Bu doz iyi tolere edilmiş, bildirilen tek istenmeyen etki, 16 gün süren, hafif ağız kuruluğu olmuştur.

Tedavisi

Solifenasin ve tamsulosin doz aşımı durumunda, hasta aktif karbon ile tedavi edilmelidir. İlk 1 saat içerisinde gastrik lavaj yararlı olabilir, ancak hastanın kusması uyarılmamalıdır.

Diğer antikolinergiklerde olduğu gibi, semptomlar aşağıda belirtildiği şekilde tedavi edilebilir:

- Halüsinasyonlar ya da belirgin eksitasyon gibi ciddi merkezi antikolinergik etkiler: Fizostigmin ya da karbakol ile tedavi edilir.
- Konvülsiyonlar ya da belirgin eksitasyon: Benzodiazepinlerle tedavi edilir.
- Solunum yetersizliği: Suni solunum uygulanarak tedavi edilir.
- Taşikardi: İhtiyaç duyulması durumunda semptomatik tedavi yapılır. Beta-blokerler ile tedavi edilir. Tamsulosinin aşırı dozu ile birlikte kullanılması şiddetli hipotansiyona yol açabileceğinden, beta-blokerler dikkatle kullanılmalıdır.
- Üriner retansiyon: Kateterizasyon uygulanarak tedavi edilir.

Diğer antimuskariniklerde olduğu gibi, doz aşımı durumunda QT-uzaması açısından risk taşıdığı (yani; hipokalemi, bradikardi ve halen QT-aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerin kullanılması) ve daha önceden mevcut kardiyak hastalıkları olduğu (örneğin; miyokard iskemisi, aritmi, konjestif kalp yetmezliği) bilinen hastalara özel bir dikkat gösterilmelidir.

Tamsulosin bileşeninin aşırı dozuna bağlı olarak meydana gelebilecek olan akut hipotansiyon, semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Tamsulosin plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlandığı için, hemodiyalizin yardımcı olması beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Alfa adrenoseptör antagonistleri

ATC Kodu: G04CA53

Etki mekanizması

VESOMNI, iki etken maddenin, solifenasin ve tamsulosinin sabit dozlu kombinasyonunu içeren bir tablettir. Bu ilaçlar, depolama semptomları ile birlikte, BPH'ya bağlı alt idrar yolları semptomlarının (LUTS) tedavisinde, bağımsız ve birbirlerini bütünlüleyici bir etki mekanizmasına sahiptir.

Solifenasin yarışmacı ve seçici bir muskarinik reseptör antagonistidir ve test edilen diğer reseptör, enzim ve iyon kanallarına belirgin bir afinitesi bulunmamaktadır. Solifenasin en

fazla muskarinik M₃-reseptörlerine ve ardından da muskarinik M₁- ve M₂-reseptörlerine afinite göstermektedir.

Tamsulosin bir alfa₁-adrenoseptör (AR) antagonistidir. Seçici ve yarışmacı olarak postsinaptik alfa₁-adrenoseptörlerine, özellikle de alfa_{1A} ve alfa_{1D} reseptörlerine bağlanır ve alt idrar yolları dokularının güçlü bir antagonistidir.

Farmakodinamik etkiler

VESOMNI tablet, depolama semptomları ile birlikte olan, BPH'ya bağlı alt idrar yolları semptomlarına karşı bağımsız ve birbirlerini bütünleyici iki etken maddeden oluşmaktadır:

Solifenasin, mesanedeki M₃-reseptörlerini aktive eden, nöronal olmayan yollarla salınan asetilkolin ile ilişkili depolama işlev sorunlarını düzeltir. Nöronal olmayan yollarla salınan asetilkolin, üroteliyal duyuşal işlevleri hassaslaştırır ve idrar sıklığına yol açar. Tamsulosin, prostat, mesane boynu ve üretradaki düz kasları gevşeterek tıkanmayı ortadan kaldırır ve idrar yapma semptomlarını (maksimum üriner akım hızını artırır) iyileştirir. Depolama semptomlarını da düzeltir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Etkililik, BPH'ya bağlı alt idrar yolları semptomları ile birlikte idrar yapma (tıkayıcı) semptomları ve en az ≥ 8 idrar yapma/24 saat ve ≥ 2 sıkışma periyodu/24 saat düzeyinde depolama (irritatif) semptomu olan hastalarda yapılmış bir faz 3 pivotal çalışmada gösterilmiştir.

VESOMNI, çalışmanın başlangıcı ile sonlanımı arasında, plasebo ile karşılaştırıldığında, toplam Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) ve Toplam Sıkışma ve Sıklık Skoru'ndan oluşan iki birincil sonlanım noktasında ve sıkışma, idrar yapma sıklığı, her bir idrara çıkmadaki ortalama idrar hacmi, noktüri ve IPSS idrar yapma alt-skoru, IPSS depolama alt-skoru, IPSS Yaşam Kalitesi (QoL), Aşırı Aktif Mesane anketi (OAB-q), Bother skoru ve tüm alt skorları da (başa çıkma, endişe, uyku ve sosyal) dahil olmak üzere OAB-q Sağlık ile İlişkili Yaşam Kalitesi'nden (HRQoL) oluşan ikincil sonlanım noktalarında anlamlı düzelme göstermiştir. VESOMNI, Toplam Sıkışma ve Sıklık Skorlarında ve aynı zamanda idrar yapma sıklığı, her bir idrara çıkmadaki ortalama idrar hacmi ve IPSS idrar yapma alt-skorlarında da tamsulosin OCAS'a (Oral Kontrollü Emilim Sistemi) göre daha fazla iyileşme sağlamıştır. Bunların yanı sıra, IPSS QoL ve tüm alt skorları dahil olmak üzere, OAB-Q HRQoL skorlarında da anlamlı düzelme sağlanmıştır. Ayrıca, beklendiği üzere, VESOMNI toplam IPSS'de de tamsulosin OCAS'ın gerisinde kalmamıştır (p <0.001)

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Aşağıdaki bilgiler VESOMNI'nin çoklu dozu sonrasındaki farmakokinetik parametreleri göstermektedir. Bir çoklu doz bağıl biyoyararlanım çalışmasında, VESOMNI uygulamasının, aynı dozda solifenasin ve tamsulosin OCAS tabletlerinin birlikte uygulanmasındaki ile karşılaştırılabilir düzeyde bir maruziyetle sonuçlandığını kanıtlamıştır.

Emilim:

VESOMNI'nin çoklu dozu sonrasında, solifenasinin T_{maks}'ı farklı çalışmalarda, 4.27 saat ile 4.76 saat arasında değişmiştir; tamsulosinin T_{maks}'i, 3.47 saat ile 5.65 saat arasında

değişmiştir. Buna ilişkin olarak, solifenasinin C_{maks} değerleri 26.5 ng/mL ile 32.0 ng/mL arasında değişirken, tamsulosinin C_{maks} değerleri 6.56 ng/mL ile 13.3 ng/mL arasında değişmiştir. Solifenasinin AUC değerleri 528 ng.h/mL ile 601 ng.h/mL arasında değişirken tamsulosinin AUC değerleri 97.1 ng.h/mL ile 222 ng.h/mL arasında değişmiştir. Solifenasinin mutlak biyoyararlılığı yaklaşık %90 iken, tamsulosinin emildiği %70 ila 79'nun emildiği tahmin edilmektedir.

VESOMNI ile yapılan bir tek dozluk gıda etki çalışmasında, aç bırakılmayı takiben düşük yağ, düşük kalorili bir kahvaltı ve yüksek yağ, yüksek kalorili bir kahvaltı sonrasında VESOMNI verilmiştir. VESOMNI'nin tamsulosin bileşeninde açlık döneminde %33'lük AUC artışı olurken, yüksek yağ, yüksek kalori içeren kahvaltı sonrasında, C_{maks} %54 artmıştır. Düşük yağ, düşük kalorili kahvaltı tamsulosinin farmakokinetiğini etkilememiştir. Solifenasin bileşeninin farmakokinetiği, hem düşük yağ, düşük kalorili kahvaltı, hem de yüksek yağ, yüksek kalorili kahvaltıdan etkilenmemiştir.

Solifenasin ile tamsulosin OCAS birlikte alındıklarında, tamsulosin OCAS tabletlerin tek başına alınmasına göre, tamsulosinin C_{maks} 'ı 1.19 kat ve AUC'si 1.24 kat artmıştır. Tamsulosinin solifenasin farmakokinetiklerini etkilediğine dair bir bulgu yoktur.

Eliminasyon:

VESOMNI'nin tek doz alınmasını takiben solifenasinin $t_{1/2}$ 'si 49.5 ila 53.0 saat arasında ve tamsulosinin $t_{1/2}$ 'si 12.8 ila 14.0 saat arasında değişmiştir.

VESOMNI ile birlikte çoklu doz verapamil 240mg q.d. alındığında, solifenasinin C_{maks} 'ında %60 ve AUC'sinde %63 artışa neden olurken, tamsulosin C_{maks} 'ı %115 ve AUC'si %122 artmıştır. C_{maks} ve AUC değişimleri klinik ile ilişkili bulunmamıştır.

Faz 3 verilerinin popülasyon farmakokinetik analizi, tamsulosin farmakokinetiklerindeki gönüllüler arası değişkenliğin yaş, boy ve α 1-asit glikoprotein plazma konsantrasyonlarındaki farklara bağlı olduğunu göstermiştir. Yaş ve α 1-asit glikoproteindeki bir artış AUC'de artışa sebep olurken, boydaki bir artış AUC'de azalma ile ilişkilidir. Aynı faktörler solifenasin farmakokinetikleri üzerine de benzer sonuçlara yol açmıştır. Ayrıca, gama glutamil transpeptidaz artışı da daha yüksek AUC değerleri ile ilişkilidir. AUC'deki bu değişimler klinik ile ilişkili bulunmamıştır.

Her bir aktif maddenin tek bir ürün olarak kullanılmasından elde edilen veriler VESOMNI'nin farmakokinetik özelliklerini tamamlamaktadır:

Solifenasin:

Emilim:

Solifenasin tabletler için t_{maks} doza bağımlı değildir ve çoklu dozlarının alınmasının ardından, 3 ila 8 saat sonra ulaşılmaktadır. C_{maks} ve AUC, 5 ila 40 mg arasında dozla orantılı olarak artar. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %90'dır.

Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben solifenasinin görünen dağılım hacmi, yaklaşık 600 L'dir. Esas olarak α_1 -asit glikoprotein olmak üzere, solifenasinin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %98'dir.

Biyotransformasyon:

Solifenasinin ilk geçiş etkisi dūşüktür ve yavaş metabolize olur. Büyük ölçüde karaciğer tarafından, esas olarak CYP3A4 yoluyla metabolize edilir. Bununla birlikte, solifenasinin metabolizmasına katkıda bulunabilen alternatif metabolik yollar mevcuttur. Solifenasinin sistemik klirensi, yaklaşık 9.5 L/saat'tir. Oral doz uygulamasından sonra plazmada solifenasine ek olarak farmakolojik yönden aktif olan bir (4*R*-hidroksi solifenasin) ve inaktif olan üç metabolit (*N*-glukuronid, *N*-oksit ve 4*R*-hidroksi-*N*-oksit) tanımlanmıştır.

Eliminasyon:

10 mg'lık bir tek bir [¹⁴C-işaretli]-solifenasin dozunun uygulanmasından sonra, 26 gün boyunca radyoaktivitenin yaklaşık %70'i idrarda ve %23'ü feçeste saptanmıştır. İdrarda, radyoaktivitenin yaklaşık %11'i değişmemiş etkin madde olarak; yaklaşık %18'i *N*-oksit metaboliti olarak, %9'u 4*R*-hidroksi-*N*-oksit metaboliti olarak ve %8'i 4*R*-hidroksi metaboliti (aktif metabolit) olarak tespit edilmiştir.

Tamsulosin:

Emilim:

Tamsulosin OCAS için, 0.4 mg/gün'lük çoklu dozlarının alınmasının ardından, 4 ile 6 saatte t_{maks} 'a ulaşılır. C_{maks} ve AUC, 0.4 ila 1.2 mg arasında dozla orantılı olarak artar. Mutlak biyoyararlanımının yaklaşık %57 olduğu tahmin edilmektedir.

Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben tamsulosinin dağılım hacmi, yaklaşık 16 L'dir. Esas olarak α_1 -asit glikoprotein olmak üzere, tamsulosin plazma proteinlerine yaklaşık %99 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Tamsulosinin ilk geçiş etkisi dūşüktür ve yavaş metabolize olur. Büyük ölçüde karaciğer tarafından, esas olarak CYP3A4 ve CYP2D6 yoluyla metabolize edilir. Tamsulosinin sistemik klirensi, yaklaşık 2.9 L/saat'tir. Tamsulosinin çoğu plazmada değişmemiş aktif madde olarak bulunur. Metabolitlerinin hiç birisi orjinal maddeden daha aktif değildir.

Eliminasyon:

0.2 mg'lık bir tek [¹⁴C-işaretli]-tamsulosin dozunun uygulanmasından sonra, 1 hafta boyunca radyoaktivitenin yaklaşık %76'sı idrarda ve %21'i feçeste saptanmıştır. İdrarda, radyoaktivitenin yaklaşık %9'u değişmemiş etkin madde olarak; yaklaşık %16'sı tamsulosinin o-deetile sülfatı olarak ve %8'i o-etoksifenoksi asetik asit olarak tespit edilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı Kişiler:

Klinik farmakoloji ve biyofarmasötik çalışmalarında, deneklerin yaşları 19 ile 79 arasında değişiyordu. VESOMNI alınmasını takiben, en yüksek ortalama maruziyet değerleri yaşlı deneklerde tespit edilmiş olmasına karşın, daha genç bireylerde bulunan tek tek değerleri ile hemen hemen tam bir örtüşme görülmüştür. Bu durum faz 2 ve 3 verilerin popülasyon farmakokinetik analizleriyle de doğrulanmıştır. Vesomni yaşlı kişilerde kullanılabilir.

Böbrek Yetmezliği:

VESOMNI, hafif ila orta dereceli böbrek yetersizliğinde kullanılabilir, ancak şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

VESOMNI'nin farmakokinetiği böbrek yetersizliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Aşağıda her bir bileşenin böbrek yetersizliği ile ilgili verileri yer almaktadır.

Solifenasin

Solifenasinin hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalardaki AUC ve C_{maks} değerlerinin sağlıklı gönüllülerde saptanan değerlere göre anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. Şiddetli böbrek yetersizliği bulunan hastalarda (kreatinin klirensi ≤ 30 ml/dakika), C_{maks} 'daki yaklaşık %30 artış, AUC'de %100'den fazla artış ve $t_{1/2}$ 'de %60'dan fazla artış ile birlikte, solifenasin etkilenmesi kontrollere göre anlamlı ölçüde daha fazla olmuştur. Kreatinin klirensi ile solifenasin klirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

Hemodiyaliz uygulanmakta olan hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Tamsulosin

Tamsulosinin farmakokinetiği, hafif ila orta ($30 \leq CrCl < 70$ mL/dk/1.73 m²) veya şiddetli (< 30 mL/dk/1.73 m²) böbrek yetersizliği olan ve 6 sağlıklı ($CrCl > 90$ mL/dk/1.73 m²) denekte karşılaştırılmıştır. α 1-asit glikoprotein bağlanmasındaki artışın bir sonucu olarak, tamsulosinin genel plazma konsantrasyonunda bir değişiklik gözlenmiş olsa da, tamsulosin hidroklorürün bağlanmamış (aktif) konsantrasyonunun, entrensek klirensi göreceli olarak sabit kalmıştır. Son evre böbrek yetersizliği olan hastalarda ($CrCl < 10$ mL/dk/1.73 m²) araştırılmamıştır.

Karaciğer Yetmezliği:

VESOMNI, hafif ila orta dereceli karaciğer yetersizliğinde kullanılabilir, ancak şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda kontrendikedir.

VESOMNI'nin farmakokinetiği karaciğer yetersizliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Aşağıda her bir bileşenin karaciğer yetersizliği ile ilgili verileri yer almaktadır.

Solifenasin

Orta derecede karaciğer yetersizliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 7 ila 9) C_{maks} etkilenmemiş, AUC %60 artmış ve $t_{1/2}$ iki katına çıkmıştır. Şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda solifenasinin farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Tamsulosin

Tamsulosinin farmakokinetiği, orta derecede (Child-Pugh skoru 7 ila 9) karaciğer yetersizliği olan 8 hastada ve 8 sağlıklı gönüllüde karşılaştırılmıştır. α 1-asit glikoprotein bağlanmasındaki değişikliğin bir sonucu olarak, tamsulosinin genel plazma konsantrasyonunda bir değişiklik gözlenmiş olsa da, tamsulosin hidroklorürün bağlanmamış (aktif) konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik olmamış, sadece bağlanmamış tamsulosinin entrensek klirensi hafifçe (%32) değişmiştir. Şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda tamsulosin araştırılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

VESOMNI ile klinik dışı çalışmalar yapılmamıştır. Solifenasin ve tamsulosinin her biri, hayvan toksisitesi deneylerinde kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiş ve bulguların bilinen farmakolojik etkiler ile uyumlu olduğu görülmüştür. Konvansiyonel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, fertilitite, embriyofetal gelişme, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel araştırmalarına dayanan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlikenin olmadığını ve solifenasin ve tamsulosinin birlikte kullanılmaları durumunda advers etkilerin potansiyelizasyonu ya da sinerjisinin söz konusu olmadığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Mannitol (E421)

Maltoz

Makrogol 7.000.000

Makrogol 8000

Magnezyum stearat (E470b)

Butilhidroksitoluen (E321)

Kolloidal silika anhidroz (E551)

Film kaplama:

Hipromelloz (E464)

Makrogol 8000

Demir oksit kırmızı (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın Yapısı ve İçeriği

Kutu içinde 30 tablet içeren, alüminyum blister ambalaj.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" gerekliliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş.

Maslak Link Plaza, Maslak Mah. Eski Büyükdere Cad. No:3-5 K:14

34398 Maslak / Sarıyer /İstanbul

Tel: (0212) 440 08 00

Faks: (0212) 438 36 71

8. RUHSAT NUMARASI

2017/785

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.10.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ