

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valirem (6+0,4) mg/tab δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει ένα στρώμα με 6 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης, που αντιστοιχεί σε 4,5 mg ελεύθερης βάσης σολιφενασίνης και ένα στρώμα με 0,4 mg υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης, που αντιστοιχεί σε 0,37 mg ελεύθερης βάσης ταμσουλοσίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Κάθε δισκίο είναι κόκκινο, με λεπτό υμένιο, στρογγυλό, με 9 mm διάμετρο, αμφίκυρτο, χαραγμένο από τη μία πλευρά με τους χαρακτήρες «6 04».

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων αποθήκευσης (επιτακτικότητα, συχνουρία) και ούρησης σχετιζόμενα με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) σε άρρενες ασθενείς, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται επαρκώς σε μονοθεραπεία.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

*Ενήλικες άρρενες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων*

Ένα δισκίο Valirem (6+0,4) mg μία φορά την ημέρα από το στόμα με ή χωρίς τροφή. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι ένα δισκίο Valirem (6+0,4) mg.

Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο, άθικτο, χωρίς να συνθλίβεται ή να καταπίνεται. Μην σπάτε (θρυμματίζετε) το δισκίο.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Ωστόσο, η επίδραση στη φαρμακοκινητική των μεμονωμένων δραστικών ουσιών είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.2). Το Valirem μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 30 mL/min). Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και η μέγιστη ημερήσια δόση σε αυτούς τους ασθενείς είναι ένα δισκίο Valirem (6+0,4) mg (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Ωστόσο, η επίδραση στη φαρμακοκινητική των μεμονωμένων δραστικών ουσιών είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.2). Το Valirem μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≤ 7). Οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7-9) πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και η μέγιστη ημερήσια δόση σε αυτούς τους ασθενείς είναι ένα δισκίο Valirem (6+0,4) mg. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh > 9), η χρήση του Valirem αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

*Μέτριοι και ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4*

Η μέγιστη ημερήσια δόση Valirem πρέπει να περιορίζεται σε ένα δισκίο (6+0,4) mg. Το Valirem πρέπει

να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, π.χ. βεραπαμίλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, ιτρακοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική ένδειξη για χρήση του Valirem σε παιδιά και εφήβους.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Ασθενείς με υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ες) ουσία(ες) ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2),
- Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2),
- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι, επίσης, λαμβάνουν ένα ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4, π.χ., κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5),
- Οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία οι οποίοι επίσης λαμβάνουν ένα ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος CYP3A4, π.χ., κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5),
- Ασθενείς με σοβαρές γαστρεντερικές παθήσεις (συμπεριλαμβανομένου του τοξικού megacolon), μυσσθένεια gravis ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας και ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν αυτές τις παθήσεις,
- Ασθενείς με ιστορικό ορθοστατικής υπότασης.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Valirem πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με:

- σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία,
- κίνδυνο επίσχεσης ούρων,
- αποφρακτικές γαστρεντερικές διαταραχές,
- κίνδυνο ελαττωμένης γαστρεντερικής κινητικότητας,
- κήλη οισοφαγικού τρήματος /γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή/και ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα (όπως διφωσφονικά) που μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν οισοφαγίτιδα,
- αυτόνομη νευροπάθεια.

Ο ασθενής πρέπει να εξετάζεται ώστε να αποκλειστεί η παρουσία άλλων παθήσεων, που μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια συμπτώματα με εκείνα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

Άλλες αιτίες συχνής ούρησης (καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφροπάθεια) πρέπει να αξιολογούνται πριν να ξεκινήσει η θεραπεία με Valirem. Αν μια λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος είναι παρούσα, κατάλληλη αντιβακτηριακή θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει.

Παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως προϋπάρχον σύνδρομο παρατεταμένου διαστήματος QT και υποκαλιαιμία, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με ηλεκτρική σολιφενασίνη.

Αγγειοοίδημα με απόφραξη των αεραγωγών έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς που λάμβαναν ηλεκτρική σολιφενασίνη και ταμσουλοσίνη. Εάν εμφανιστεί αγγειοοίδημα, το Valirem πρέπει να διακόπτεται και να μην επαναχορηγείται. Κατάλληλη θεραπεία ή/και μέτρα πρέπει να ληφθούν.

Αναφυλακτική αντίδραση έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ηλεκτρική σολιφενασίνη. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αναφυλακτικές αντιδράσεις, το Valirem πρέπει να διακόπτεται και η κατάλληλη θεραπεία ή/και μέτρα πρέπει να ληφθούν.

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές των α<sub>1</sub>- αδρενεργικών υποδοχέων, μπορεί να συμβεί μείωση στην αρτηριακή πίεση σε μεμονωμένες περιπτώσεις κατά τη θεραπεία με ταμσουλοσίνη, ως αποτέλεσμα της οποίας μπορεί, σπάνια, να συμβεί συγκοπή. Οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με Valirem πρέπει να προειδοποιούνται να κάθονται ή να ξαπλώνουν με τα πρώτα σημεία της ορθοστατικής υπότασης (ζάλη, αδυναμία), έως ότου τα συμπτώματα εξαφανιστούν.

Το «Διεγχειρητικό Σύνδρομο Χαλαρής Ίριδας» (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS, μια

παραλλαγή του συνδρόμου μικρής κόρης) έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη και γλαυκώματος σε μερικούς ασθενείς που είτε λάμβαναν είτε είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με υδροχλωρική ταμσουλοσίνη. Το IFIS μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών στα μάτια κατά τη διάρκεια και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται έναρξη θεραπείας με Valirem σε ασθενείς για τους οποίους η χειρουργική επέμβαση καταρράκτη ή γλαυκώματος είναι προγραμματισμένη. Ανεπίσημα θεωρείται χρήσιμη η διακοπή της θεραπείας με Valirem 1-2 εβδομάδες πριν από τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη ή γλαυκώματος, αλλά το όφελος από τη διακοπή της θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί. Κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής αξιολόγησης, ο χειρουργός οφθαλμίατρος και η ομάδα οφθαλμιάτρων πρέπει να εξετάσουν εάν οι ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για χειρουργική επέμβαση καταρράκτη ή γλαυκώματος λαμβάνουν ή έχουν λάβει θεραπεία με Valirem προκειμένου να διασφαλιστεί ότι θα έχουν ληφθεί τα κατάλληλα μέτρα για τη διαχείριση του IFIS κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.

Το Valirem πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με μέτριους και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, π.χ., κετοκοναζόλη, σε ασθενείς με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 ή που χρησιμοποιούν ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6, π.χ., παροξετίνη.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με αντιχολινεργικές ιδιότητες μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πιο έντονες θεραπευτικές επιδράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να μεσολαβήσει ένα μεσοδιάστημα μιας περίπου εβδομάδας μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Valirem, πριν την έναρξη οποιασδήποτε άλλης αντιχολινεργικής θεραπείας. Η θεραπευτική επίδραση της σολιφενασίνης είναι δυνατόν να μειωθεί με ταυτόχρονη χορήγηση αγωνιστών των χολινεργικών υποδοχέων.

##### *Αλληλεπιδράσεις με αναστολείς των CYP3A4 και CYP2D6*

Η ταυτόχρονη χορήγηση της σολιφενασίνης με κετοκοναζόλη (έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4) (200 mg/ημέρα) οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4-και 2,0-φορές της C<sub>max</sub> και της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της σολιφενασίνης, ενώ η κετοκοναζόλη σε δόση των 400 mg/ημέρα οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5-και 2,8-φορές της C<sub>max</sub> και της AUC της σολιφενασίνης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ταμσουλοσίνης με κετοκοναζόλη σε δόση των 400 mg/ημέρα οδήγησε σε αύξηση κατά 2,2-και 2,8-φορές της C<sub>max</sub> και της AUC της ταμσουλοσίνης, αντίστοιχα.

Δεδομένου ότι η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοκοναζόλη, η ριτοναβίρη, η νελφίναβιρη και η ιτρακοναζόλη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση τόσο σε σολιφενασίνη όσο και σε ταμσουλοσίνη, το Valirem πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.

Το Valirem δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 σε ασθενείς με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 ή που χρησιμοποιούν ήδη ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Valirem με βεραπαμίλη (έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση κατά περίπου 2,2-φορές της C<sub>max</sub> και της AUC της ταμσουλοσίνης και σε αύξηση κατά περίπου 1,6-φορές της C<sub>max</sub> και της AUC της σολιφενασίνης. Το Valirem πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με μέτριους αναστολείς του CYP3A4.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ταμσουλοσίνης με τον ασθενή αναστολέα του CYP3A4, τη σιμετιδίνη (400 mg κάθε 6 ώρες) οδήγησε σε αύξηση κατά 1,44-φορές στην AUC της ταμσουλοσίνης, ενώ η C<sub>max</sub> δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Το Valirem μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασθενείς αναστολείς του CYP3A4.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ταμσουλοσίνης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, την παροξετίνη, (20 mg/ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση στην C<sub>max</sub> και AUC της ταμσουλοσίνης κατά 1,3- και 1,6-φορές, αντίστοιχα. Το Valirem μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αναστολείς του CYP2D6.

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της ενζυμικής επαγωγής στη φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης και της ταμσουλοσίνης. Με δεδομένο ότι η σολιφενασίνη και η ταμσουλοσίνη μεταβολίζονται από το CYP3A4, οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις είναι δυνατές με επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη), γεγονός που μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα της σολιφενασίνης και της ταμσουλοσίνης.

#### *Άλλες αλληλεπιδράσεις*

Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιμέρους δραστικές ουσίες.

#### Σολιφενασίνη

- Η σολιφενασίνη μπορεί να μειώσει την επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων που διεγείρουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως η μετοκλοπραμίδη και η σισαπρίδη.
- In vitro μελέτες με σολιφενασίνη έχουν δείξει ότι, σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σολιφενασίνη δεν αναστέλλει τα κυτοχρώματα CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A4. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ σολιφενασίνης και φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP.
- Η πρόσληψη σολιφενασίνης δεν μετέβαλε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της R-βαρφαρίνης ή της S-βαρφαρίνης ή την επίδρασή τους στο χρόνο προθρομβίνης.
- Η πρόσληψη σολιφενασίνης δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

#### Ταμσουλοσίνη

- Η συγχορήγηση με άλλους ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών υποδοχέων θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποτασικές επιδράσεις.
- In vitro, το ελεύθερο κλάσμα της ταμσουλοσίνης στο ανθρώπινο πλάσμα δεν άλλαξε με διαζεπάμη, προπρανολόλη, τριγλωρομεθειλαζίδιο, χλωρμαδινόνη, αμιτριπτυλίνη, δικλοφενάκη, γλιβενκλαμίδη, σιμβαστατίνη ή βαρφαρίνη. Η ταμσουλοσίνη δεν αλλάζει το ελεύθερο κλάσμα της διαζεπάμης, προπρανολόλης, τριγλωρομεθειλαζιδίου ή χλωρμαδινόνης. Η δικλοφενάκη και η βαρφαρίνη, ωστόσο, μπορεί να αυξήσουν το ρυθμό απομάκρυνσης της ταμσουλοσίνης.
- Η συγχορήγηση με φουροσεμίδη προκαλεί πτώση των επιπέδων της ταμσουλοσίνης στο πλάσμα, αλλά καθώς τα επίπεδα παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, η ταυτόχρονη χρήση είναι αποδεκτή.
- In vitro μελέτες με ταμσουλοσίνη έχουν δείξει ότι, σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η ταμσουλοσίνη δεν αναστέλλει τα κυτοχρώματα CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A4. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ ταμσουλοσίνης και φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP.
- Δεν έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις όταν η ταμσουλοσίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ατενολόλη, εναλαπρίλη ή θεοφυλλίνη.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### *Γονιμότητα*

Δεν έχει τεκμηριωθεί η επίδραση του Valirem στη γονιμότητα. Μελέτες σε πειραματόζωα με σολιφενασίνη ή ταμσουλοσίνη δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιδράσεις στη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Έχουν παρατηρηθεί διαταραχές εκσπερμάτωσης σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες με ταμσουλοσίνη. Έχουν αναφερθεί συμβάματα διαταραχής εκσπερμάτωσης, παλίνδρομης εκσπερμάτωσης και αποτυχίας εκσπερμάτωσης στη μετεγκριτική φάση.

### *Εγκυμοσύνη και γαλουχία*

Το Valirem δεν ενδείκνυται για χρήση σε γυναίκες.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Valirem στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανή εμφάνιση ζάλης, θολής όρασης, κούρασης και την όχι συχνή υπνηλία, η οποία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Γενικά, το Valirem μπορεί να προκαλέσει αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την διάρκεια των κλινικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης ήταν η ξηροστομία (9,5%), ακολουθούμενη από τη δυσκοιλιότητα (3,2%) και τη δυσπεψία (συμπεριλαμβανομένου του κοιλιακού άλγους, 2,4%). Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ζάλη (συμπεριλαμβανομένου του ίλιγγου, 1,4%), θολή όραση (1,2%), κόπωση (1,2%), και διαταραχές εκσπερμάτωσης (συμπεριλαμβανομένης της παλίνδρομης εκσπερμάτωσης, 1,5%). Η οξεία επίσχεση ούρων (0,3%, όχι συχνές) είναι η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ηλεκτρική σολιφενασίνη/ υδροχλωρική ταμσουλοσίνη, σε κλινικές μελέτες.

##### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον παρακάτω πίνακα η στήλη «Συχνότητα ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης» αντικατοπτρίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια των διπλά τυφλών κλινικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης (με βάση τις εκθέσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία που έχουν αναφερθεί από τουλάχιστον δύο ασθενείς και εμφανίστηκαν με συχνότητα μεγαλύτερη από ό, τι για το εικονικό φάρμακο σε διπλά τυφλές μελέτες).

Οι στήλες «Συχνότητα σολιφενασίνης» και «Συχνότητα ταμσουλοσίνης» αντικατοπτρίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά (όπως παρουσιάζονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της σολιφενασίνης 5 mg και 10 mg και στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ταμσουλοσίνης 0,4 mg αντίστοιχα), που μπορεί επίσης να προκύψουν κατά τη χορήγηση του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης (μερικές από αυτές δεν έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $<1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργάνου συστήματος (System Organ Class, SOC) / Προτιμώμενος όρος (Preferred Term, PT)	Συχνότητα ΑΕ που παρατηρήθηκαν κατά την ανάπτυξη του ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης	Συχνότητα ΑΕ που παρατηρήθηκαν με τα μεμονωμένα συστατικά	
		Σολιφενασίνη 0,4 mg <sup>#</sup>	Ταμσουλοσίνη 5 mg & 10 mg <sup>#</sup>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Ουρολοίμωξη		Όχι συχνές	
Κυστίτιδα		Όχι συχνές	
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Αναφυλακτική αντίδραση		Μη γνωστές*	
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Μειωμένη όρεξη		Μη γνωστές*	
Υπερκαλιαιμία		Μη γνωστές*	
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			

Κατηγορία οργάνου συστήματος (System Organ Class, SOC) / Προτιμώμενος όρος (Preferred Term, PT)	Συχνότητα ΑΕ που παρατηρήθηκαν κατά την ανάπτυξη του ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης	Συχνότητα ΑΕ που παρατηρήθηκαν με τα μεμονωμένα συστατικά	
		Σολιφενασίνη 0,4 mg <sup>#</sup>	Ταμσουλοσίνη 5 mg & 10 mg <sup>#</sup>
Ψευδαίσθηση		Πολύ σπάνιες*	
Συγχυτική κατάσταση		Πολύ σπάνιες*	
Παραλήρημα		Μη γνωστές*	
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Ζάλη	Συχνές	Σπάνιες*	Συχνές
Υπνηλία		Όχι συχνές	
Δυσγευσία		Όχι συχνές	
Κεφαλαλγία		Σπάνιες*	Όχι συχνές
Συγκοπή			Σπάνιες
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Θολή όραση	Συχνές	Συχνές	Μη γνωστές*
Διεγχειρητικό Σύνδρομο Χαλαρής Ίριδας (IFIS)			Μη γνωστές**
Ξηροφθαλμία		Όχι συχνές	
Γλαύκωμα		Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
Οπτική δυσλειτουργία			
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Αίσθημα παλμών		Μη γνωστές*	Όχι συχνές
Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes)		Μη γνωστές*	
Ηλεκτροκαρδιογράφημα, παράταση του διαστήματος QT		Μη γνωστές*	
Κολπική μαρμαρυγή		Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
Αρρυθμία			Μη γνωστές*
Ταχυκαρδία		Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Ορθοστατική υπόταση			Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Ρινίτιδα			Όχι συχνές
Ρινικό οίδημα		Όχι συχνές	
Δύσπνοια			Μη γνωστές*
Δυσφωνία		Μη γνωστές*	
Επίσταξη			Μη γνωστές*
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Ξηροστομία	Συχνές	Πολύ συχνές	
Δυσπεψία	Συχνές	Συχνές	
Δυσκοιλιότητα	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ναυτία		Συχνές	Όχι συχνές
Κοιλιακό άλγος		Συχνές	
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση		Όχι συχνές	
Διάρροια			Όχι συχνές
Ξηρότητα του φάρυγγα		Όχι συχνές	
Έμετος		Σπάνιες*	Όχι συχνές
Απόφραξη του παχέος εντέρου		Σπάνιες	
Ενσφήνωση κοπράνων		Σπάνιες	
Ειλεός		Μη γνωστές*	
Κοιλιακή δυσφορία		Μη γνωστές*	
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Διαταραχή ήπατος		Μη γνωστές*	
Μη φυσιολογικές τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας		Μη γνωστές*	
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			

Κατηγορία οργάνου συστήματος (System Organ Class, SOC) / Προτιμώμενος όρος (Preferred Term, PT)	Συχνότητα ΑΕ που παρατηρήθηκαν κατά την ανάπτυξη του ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης	Συχνότητα ΑΕ που παρατηρήθηκαν με τα μεμονωμένα συστατικά	
		Σολιφενασίνη 0,4 mg <sup>#</sup>	Ταμσουλοσίνη 5 mg & 10 mg <sup>#</sup>
Κνησμός	Όχι συχνές	Σπάνιες*	Όχι συχνές
Ξηροδερμία		Όχι συχνές	
Εξάνθημα		Σπάνιες*	Όχι συχνές
Κνίδωση		Πολύ σπάνιες*	Όχι συχνές
Αγγειοοίδημα		Πολύ σπάνιες*	Σπάνιες
Σύνδρομο Stevens-Johnson			Πολύ σπάνιες
Πολύμορφο ερύθημα		Πολύ σπάνιες*	Μη γνωστές*
Αποφολιδωτική δερματίτιδα		Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Μυική αδυναμία		Μη γνωστές*	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Επίσχεση ούρων***	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Δυσκολία στην ούρηση		Όχι συχνές	
Νεφρική δυσλειτουργία		Μη γνωστές*	
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>			
Διαταραχές εκσπερμάτισης συμπεριλαμβανομένων παλίνδρομης εκσπερμάτωσης και αποτυχία εκσπερμάτωσης	Συχνές		Συχνές
Πριαπισμός			Πολύ σπάνιες
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Κόπωση	Συχνές	Όχι συχνές	
Περιφερικό οίδημα		Όχι συχνές	
Εξασθένιση			Όχι συχνές

<sup>#</sup>: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση σολιφενασίνης και ταμσουλοσίνης που περιλαμβάνονται σε αυτό τον πίνακα είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στην «Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος» και των δύο προϊόντων.

\*: Από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Επειδή αυτά τα αυθόρμητα καταγεγραμμένα συμβατάματα είναι από την παγκόσμια εμπειρία μετά την κυκλοφορία, η συχνότητα των συμβαμάτων και ο ρόλος της σολιφενασίνης ή ταμσουλοσίνης και η αιτιώδη συνάφειά τους δεν μπορεί να εκτιμηθούν με αξιοπιστία.

\*\* : Από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη και γλαυκώματος.

\*\*\*: Βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

#### *Μακροπρόθεσμη ασφάλεια του του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης*

Το προφίλ των ανεπιθύμητων επιδράσεων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία έως 1 χρόνο ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων. Ο συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης είναι καλά ανεκτός και δεν έχουν συσχετιστεί ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μακροχρόνια χρήση.

#### *Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*

Για επίσχεση ούρων βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

#### *Ηλικιωμένοι*

Η θεραπευτική ένδειξη του Valirem, μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα αποθήκευσης (επιτακτικότητα, συχνουρία) και ούρησης σχετιζόμενα με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH), είναι μια νόσος που επηρεάζει τους ηλικιωμένους άνδρες. Η κλινική ανάπτυξη του του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης έχει πραγματοποιηθεί σε ασθενείς 45-91 ετών, με μέσο όρο ηλικίας 65 ετών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον ηλικιωμένο πληθυσμό ήταν παρόμοιες με το νεότερο σε ηλικία πληθυσμό.

#### *Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών*

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

#### **Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων**

Μεσογείων 284, GR-15562

Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

##### *Συμπτώματα*

Η υπερδοσολογία με Valirem μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε σοβαρές αντιχολινεργικές επιδράσεις καθώς και οξεία υπόταση. Η μέγιστη δόση του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης που ελήφθει τυχαία κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης αντιστοιχούσε σε 126 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης και 5,6 mg υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Αυτή η δόση ήταν καλά ανεκτή, με ήπια ξηροστομία για 16 ημέρες ως η μόνη αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια.

##### *Θεραπεία*

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Valirem, πρέπει να χορηγείται ενεργός άνθρακας. Γαστρική πλύση είναι χρήσιμη εάν εκτελείται μέσα σε 1 ώρα, αλλά δεν πρέπει να προκαλείται έμετος.

Όπως με τα άλλα αντιχολινεργικά, τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας λόγω του συστατικού σολιφενασίνης μπορούν να αντιμετωπίζονται ως ακολούθως:

- Σοβαρές κεντρικές αντιχολινεργικές επιδράσεις όπως παραισθήσεις ή έντονη διέγερση: αντιμετώπιση με φυσοστιγμίνη ή καρβακρόλη.
- Σπασμοί ή έντονη διέγερση: αντιμετώπιση με βενζοδιαζεπίνες.
- Αναπνευστική ανεπάρκεια: αντιμετώπιση με μηχανική αναπνοή.
- Ταχυκαρδία: αντιμετώπιση ανάλογα με τα συμπτώματα, αν χρειαστεί. Οι β-αναστολείς πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, δεδομένου ότι η ταυτόχρονη υπερδοσολογία με ταμσουλοσίνη θα μπορούσε να προκαλέσει δυνητικά σοβαρή υπόταση.
- Επίσχεση ούρων: αντιμετώπιση με καθετηριασμό.

Όπως και με άλλα αντιμουσκαρινικά φάρμακα, σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε ασθενείς με γνωστό κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT (π.χ. υποκαλιαιμία, βραδυκαρδία και ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT) και σχετικές προϋπάρχουσες καρδιακές νόσους (π.χ., ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια).

Οξεία υπόταση, η οποία μπορεί να συμβεί μετά από υπερδοσολογία λόγω του συστατικού ταμσουλοσίνης, πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά. Αιμοδιύλιση είναι απίθανο να προσφέρει βοήθεια, εφόσον η ταμσουλοσίνη είναι σε πολύ μεγάλο βαθμό συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

#### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

##### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανταγωνιστές των α-αδρενεργικών υποδοχέων, κωδικός ATC: G04CA53

##### *Μηχανισμός δράσης*



Το Valirem είναι ένα δισκίο συνδυασμού σταθερών δόσεων που περιέχει δύο δραστικές ουσίες, σολιφενασίνη και ταμσουλοσίνη. Τα φάρμακα αυτά έχουν ανεξάρτητους και συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης στη θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) που σχετίζονται με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH) και με συμπτώματα αποθήκευσης.

Η σολιφενασίνη είναι ένας ανταγωνιστικός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων και δεν έχει σχετική συγγένεια με διάφορους άλλους υποδοχείς, ένζυμα και με τους διαύλους ιόντων που εξετάστηκαν. Η σολιφενασίνη έχει την υψηλότερη συγγένεια με τους μουσκαρινικούς M<sub>3</sub>-υποδοχείς, ακολουθούμενη από εκείνη με τους μουσκαρινικούς M<sub>1</sub>- και M<sub>2</sub>-υποδοχείς.

Η ταμσουλοσίνη είναι ένας ανταγωνιστής των α<sub>1</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων (AR). Συνδέεται εκλεκτικά και ανταγωνιστικά με τους μετασυναπτικούς α<sub>1</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς, ειδικότερα στους υποτύπους α<sub>1A</sub> και α<sub>1D</sub> και είναι ένας ισχυρός ανταγωνιστής των ιστών του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος.

#### *Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις*

Τα δισκία Valirem αποτελούνται από δύο δραστικές ουσίες με ανεξάρτητες και συμπληρωματικές επιδράσεις στα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) που σχετίζονται με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH) και με συμπτώματα αποθήκευσης:

- Η σολιφενασίνη βελτιώνει προβλήματα στη λειτουργία της αποθήκευσης που σχετίζονται με μη-νευρικούς ενεργοποιημένους M<sub>3</sub>-υποδοχείς της ελεύθερης ακετυλοχολίνης στην κύστη. Η μη νευρική ελεύθερη ακετυλοχολίνη ευαισθητοποιεί την ουροθηλική αισθητήρια λειτουργία και εκδηλώνεται ως έπειξη για ούρηση και συχνοουρία.
- Η ταμσουλοσίνη βελτιώνει τα συμπτώματα ούρησης (αυξάνει τον μέγιστο ρυθμό ροής ούρων), ανακουφίζοντας την απόφραξη μέσω χαλάρωσης του λείου μυός στον προστάτη, του αυχένα της κύστης και της ουρήθρας. Επίσης, βελτιώνει τα συμπτώματα αποθήκευσης.

#### *Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια*

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης αποδείχθηκε σε μια πιλοτική μελέτη φάσης 3 σε ασθενείς με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) που σχετίζονται με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH) και με συμπτώματα ούρησης (αποφρακτικά) και που βρίσκονται τουλάχιστον στο επόμενο επίπεδο συμπτωμάτων αποθήκευσης (ερεθιστικά):  $\geq 8$  ουρήσεις ανά 24 ώρες και  $\geq 2$  επεισόδια επιτακτικότητας ανά 24 ώρες.

Ο συνδυασμός ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης έδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την αρχή έως το τέλος της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε δύο κύρια τελικά σημεία, το συνολικό International Prostate Symptom Score (IPSS) και το Total Urgency και Frequency Score, και στα δευτερεύοντα τελικά σημεία της επιτακτικότητας, της συχνότητας ούρησης, του μέσου αποβαλλόμενου όγκου ούρων ανά ούρηση, της νυκτουρίας, την επιμέρους βαθμολογία του IPSS ούρησης, την επιμέρους βαθμολογία του IPSS αποθήκευσης, το IPSS ποιότητας ζωής (QoL), τη βαθμολογία Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) και τη βαθμολογία OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL), συμπεριλαμβανομένων όλων των επιμέρους βαθμολογιών (την αντιμετώπιση, την ανησυχία, τον ύπνο και την κοινωνικότητα).

Ο συνδυασμός ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης έδειξε μεγαλύτερη βελτίωση συγκρινόμενο με τα δισκία ταμσουλοσίνης (Omnice Tocas) στη συνολική βαθμολογία επιτακτικότητας και συχνότητας ούρησης (Total Urgency και Frequency Score), καθώς και στη συχνότητα ούρησης, το μέσο αποβαλλόμενο όγκο ούρων ανά ούρηση και την επιμέρους βαθμολογία του IPSS αποθήκευσης. Αυτό συνοδεύτηκε από σημαντικές βελτιώσεις στα IPSS QoL και τη συνολική βαθμολογία περιλαμβανομένων όλων των υποβαθμολογιών των OAB-Q HRQoL. Επιπλέον, ο συνδυασμός ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης ήταν μη κατώτερος των δισκίων ταμσουλοσίνης (Omnice Tocas) επί του συνόλου IPSS ( $p < 0,001$ ), όπως αναμενόταν.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Συνδυασμός ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης

Οι παρακάτω πληροφορίες παρουσιάζουν τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά από πολλαπλές δόσεις του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης.

Μία πολλαπλή δόση σε σχετική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας έδειξε ότι η χορήγηση συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης έχει ως αποτέλεσμα ανάλογη έκθεση με εκείνη της συγχορήγησης των ξεχωριστών δισκίων σολιφενασίνης και ταμσουλοσίνης (Omnip Tocas) της ίδιας δόσης.

#### *Απορρόφηση*

Μετά από πολλαπλές δόσεις του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης, ο  $t_{max}$  της σολιφενασίνης κυμάνθηκε μεταξύ 4,27 ώρες και 4,76 ώρες σε διαφορετικές μελέτες, ο  $t_{max}$  της ταμσουλοσίνης κυμάνθηκε μεταξύ 3,47 ώρες και 5,65 ώρες. Οι αντίστοιχες τιμές  $C_{max}$  της σολιφενασίνης κυμάνθηκαν μεταξύ 26,5 ng/mL και 32,0 ng/mL, ενώ η  $C_{max}$  της ταμσουλοσίνης κυμάνθηκε μεταξύ 6,56 ng/mL και 13,3 ng/mL. Οι τιμές AUC της σολιφενασίνης κυμάνθηκαν μεταξύ 528 ng.h/mL και 601 ng.h/mL, και της ταμσουλοσίνης μεταξύ 97,1 ng.h/mL και 222 ng.h/mL. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σολιφενασίνης είναι περίπου 90%, ενώ για την ταμσουλοσίνη υπολογίζεται να απορροφηθεί το 70% έως 79%.

Σε μία μελέτη για την επίδραση της τροφής που χορηγήθηκε εφάπαξ δόση του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης υπό συνθήκες νηστείας, μετά από ένα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χαμηλής θερμιδικής αξίας πρωινό και μετά από ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας πρωινό. Μετά από ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας πρωινό, παρατηρήθηκε μία αύξηση 54% στη  $C_{max}$  για το συστατικό ταμσουλοσίνη του του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, ενώ η AUC αυξήθηκε κατά 33%. Μια χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χαμηλής θερμιδικής αξίας πρωινό δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ταμσουλοσίνης. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του συστατικού σολιφενασίνη δεν επηρεάστηκαν ούτε από ένα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χαμηλής θερμιδικής αξίας πρωινό, ούτε από ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας πρωινό.

Η ταυτόχρονη χορήγηση σολιφενασίνης και δισκίων ταμσουλοσίνης (Omnip Tocas) οδήγησε σε αύξηση 1,19-φορές της  $C_{max}$  και σε αύξηση 1,24-φορές της AUC της ταμσουλοσίνης σε σύγκριση με την AUC των δισκίων ταμσουλοσίνης (Omnip Tocas) όταν χορηγήθηκαν ξεχωριστά. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη για την επίδραση της ταμσουλοσίνης στη φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης.

#### *Αποβολή*

Μετά από μια εφάπαξ χορήγηση του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης, ο  $t_{1/2}$  της σολιφενασίνης κυμάνθηκε από 49,5 ώρες σε 53,0 ώρες και ο  $t_{1/2}$  της ταμσουλοσίνης από 12,8 ώρες σε 14,0 ώρες.

Πολλαπλές δόσεις βεραπαμίλης 240 mg q.d. συγχορηγήθηκαν με τον συνδυασμό ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης με αποτέλεσμα μια αύξηση 60% στη  $C_{max}$  και 63% στην AUC για τη σολιφενασίνη, ενώ για την ταμσουλοσίνη η  $C_{max}$  αυξήθηκε κατά 115% και η AUC κατά 122%. Οι αλλαγές στη  $C_{max}$  και την AUC δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων της φάσης 3 έδειξε ότι η διακύμανση μεταξύ των ατόμων στη φαρμακοκινητική της ταμσουλοσίνης σχετίστηκε με τις διαφορές στην ηλικία, το ύψος και τις συγκεντρώσεις της  $\alpha_1$ -όξινης γλυκοπρωτεΐνης στο πλάσμα. Μια αύξηση στην ηλικία και την  $\alpha_1$ -όξινη γλυκοπρωτεΐνη συσχετίστηκε με μία αύξηση στην AUC, ενώ μια αύξηση στο ύψος συσχετίστηκε με μία μείωση στην AUC. Οι ίδιοι παράγοντες οδήγησαν σε παρόμοιες αλλαγές στη φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης. Επιπλέον, οι αυξήσεις στην  $\gamma$ -γλουταμυλοτρανσπεπτιδάση σχετίστηκαν με υψηλότερες τιμές AUC. Αυτές οι αλλαγές στην AUC δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Οι πληροφορίες από τις επιμέρους δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως ενιαία οντότητα προϊόντων, ολοκληρώνουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Valirem:

#### Σολιφενασίνη

##### *Απορρόφηση*

Για τα δισκία σολιφενασίνης, ο  $t_{max}$  είναι ανεξάρτητος από τη δόση και εμφανίζεται 3 έως 8 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις. Η αύξηση των  $C_{max}$  και AUC σε αναλογία με τη δόση κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 40 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 90%.

#### *Κατανομή*

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της σολιφενασίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 600 L. Περίπου το 98% της σολιφενασίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

#### *Βιομετασχηματισμός*

Η σολιφενασίνη έχει χαμηλό φαινόμενο πρώτης διόδου, εφόσον μεταβολίζεται αργά. Η σολιφενασίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ, κυρίως από το CYP3A4. Ωστόσο, υπάρχουν εναλλακτικές μεταβολικές οδοί που μπορούν να συμβάλλουν στον μεταβολισμό της σολιφενασίνης. Η συστηματική κάθαρση της σολιφενασίνης είναι περίπου 9,5 L/h. Κατόπιν της από του στόματος χορήγησης της δόσης, ένας φαρμακολογικά δραστικός μεταβολίτης (4R-υδροξυ σολιφενασίνη) και τρεις ανενεργοί μεταβολίτες (N-γλυκουρονίδιο, N-οξείδιο και 4R-υδροξυλο-N-οξείδιο της σολιφενασίνης) έχουν ταυτοποιηθεί στο πλάσμα εκτός από τη σολιφενασίνη.

#### *Αποβολή*

Μετά από εφάπαξ χορήγηση 10 mg [ $^{14}C$ -επισημασμένης]-σολιφενασίνης, περίπου το 70% της ραδιενέργειας ανιχνεύθηκε στα ούρα και το 23% στα κόπρανα, σε διάστημα 26 ημερών. Στα ούρα, περίπου το 11% της ραδιενέργειας ανακτάται ως αμετάβλητη δραστική ουσία, περίπου το 18% ως N-οξείδιο μεταβολίτης, το 9% ως 4R-υδροξυ-N-οξείδιο μεταβολίτης και το 8% ως 4R-υδροξυ μεταβολίτης (ενεργός μεταβολίτης).

#### Ταμσουλοσίνη

##### *Απορρόφηση*

Για δισκία ταμσουλοσίνης (Omnice Tocas), ο  $t_{max}$  επιτυγχάνεται 4 έως 6 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις των 0,4 mg/ημέρα. Οι  $C_{max}$  και AUC αυξάνουν ανάλογα με τη δόση μεταξύ 0,4 και 1,2 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται ότι είναι περίπου 57%.

##### *Κατανομή*

Ο όγκος κατανομής της ταμσουλοσίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 16 L. Περίπου το 99% της ταμσουλοσίνης δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

##### *Βιομετασχηματισμός*

Η ταμσουλοσίνη έχει χαμηλό φαινόμενο πρώτης διόδου, εφόσον μεταβολίζεται αργά. Η ταμσουλοσίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ, κυρίως από τα CYP3A4 και CYP2D6. Η συστηματική κάθαρση της ταμσουλοσίνης είναι περίπου 2,9 L/h. Η περισσότερη ταμσουλοσίνη είναι παρούσα στο πλάσμα, με τη μορφή αμετάβλητης δραστικής ουσίας.

Κανέναν από τους μεταβολίτες δεν ήταν περισσότερο ενεργός από το αρχικό συστατικό.

##### *Αποβολή*

Μετά από μία εφάπαξ δόση 0,2 mg [ $^{14}C$ -επισημασμένης]-ταμσουλοσίνης, μετά από 1 εβδομάδα περίπου το 76% της ραδιενέργειας απεκρίθηκε στα ούρα και το 21% στα κόπρανα. Στα ούρα, περίπου το 9% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε ως αμετάβλητη ταμσουλοσίνη, περίπου το 16% ως θειικό άλας της ο-απομεθυλιωμένης ταμσουλοσίνης, και το 8% ως ο-αιθοξυφαινοξυ οξικό οξύ.

#### **Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών**

##### *Ηλικιωμένοι*

Σε κλινικές φαρμακολογικές και βιοφαρμακευτικές μελέτες, η ηλικία των ατόμων κυμαινόταν μεταξύ 19 και 79 ετών. Μετά τη χορήγηση του του συνδυασμού ηλεκτρικής σολιφενασίνης/ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης, οι υψηλότερες μέσες τιμές έκθεσης βρέθηκαν σε ηλικιωμένα άτομα, αν και υπήρξε μια σχεδόν πλήρης επικάλυψη με μεμονωμένες τιμές που βρέθηκαν σε νεότερα άτομα. Αυτό επιβεβαιώθηκε από τα πληθυσμιακά δεδομένα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης στη φάση 2 και 3. Το

Valirem μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

##### Valirem

Το Valirem μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, αλλά πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική του Valirem δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες των μεμονωμένων συστατικών σχετικά με τη νεφρική δυσλειτουργία.

#### Σολιφενασίνη

Οι AUC και  $C_{max}$  της σολιφενασίνης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές από αυτές των υγιών εθελοντών. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 30$  ml/min), η έκθεση σε σολιφενασίνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από ό, τι στους ελέγχους, με αυξήσεις στη  $C_{max}$  της τάξης του 30%, στην AUC πάνω από 100% και στον  $t_{1/2}$  πάνω από 60%. Μια στατιστικά σημαντική σχέση παρατηρήθηκε ανάμεσα στην κάθαρση της κρεατινίνης και στην κάθαρση της σολιφενασίνης.

Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση δεν έχει μελετηθεί.

#### Ταμσουλοσίνη

Η φαρμακοκινητική της ταμσουλοσίνης έχει συγκριθεί σε 6 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ( $30 \leq CrCl < 70$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ή σοβαρή ( $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) νεφρική δυσλειτουργία και σε 6 υγιή άτομα ( $CrCl > 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ενώ μια αλλαγή στη συνολική συγκέντρωση της ταμσουλοσίνης στο πλάσμα παρατηρήθηκε ως αποτέλεσμα της μεταβαλλόμενης δέσμευσης με την αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, η συγκέντρωση της μη δεσμευμένης υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης (δραστική), καθώς και η εγγενής κάθαρση, παρέμειναν σχετικά σταθερές. Ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου ( $CrCl < 10$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) δεν έχουν μελετηθεί.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

##### Valirem

Το Valirem μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αλλά αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική του Valirem δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες των μεμονωμένων συστατικών σχετικά με την ηπατική δυσλειτουργία.

#### Σολιφενασίνη

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9), η  $C_{max}$  δεν επηρεάστηκε, η AUC αυξήθηκε κατά 60% και ο  $t_{1/2}$  διπλασιάστηκε. Η φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί.

#### Ταμσουλοσίνη

Η φαρμακοκινητική της ταμσουλοσίνης έχει συγκριθεί σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) και σε 8 υγιείς εθελοντές. Ενώ παρατηρήθηκε μια αλλαγή στη συνολική συγκέντρωση της ταμσουλοσίνης στο πλάσμα ως αποτέλεσμα της μεταβαλλόμενης δέσμευσης με την αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, η συγκέντρωση της μη δεσμευμένης ταμσουλοσίνης (δραστική) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με μόνο μια μέτρια (32%) αλλαγή στην εγγενή κάθαρση της μη δεσμευμένης ταμσουλοσίνης. Η ταμσουλοσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μη-κλινικές μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί με το Valirem. Οι δραστικές ουσίες, σολιφενασίνη και ταμσουλοσίνη έχουν αξιολογηθεί εκτενώς ξεχωριστά σε δοκιμές τοξικότητας σε ζώα και τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με τις γνωστές φαρμακολογικές δράσεις. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονιμότητας, εμβρυϊκής ανάπτυξης, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και δεν εγείρουν ανησυχίες για την ενίσχυση

ή τη συνέργεια των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν η σολιφενασίνη και η ταμσουλοσίνη χορηγούνται σε συνδυασμό.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Στιβάδα ταμσουλοσίνης – στιβάδα τροποποιημένης απελευθέρωσης

Cellulose, microcrystalline

Macrogol, high-molecular-mass

Macrogol

Silica, colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Στρώμα σολιφενασίνης - στρώμα άμεσης απελευθέρωσης

Calcium hydrogen phosphate

Silicified microcrystalline cellulose

Hydroxypropylcellulose, low-substituted

Magnesium stearate

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Hypromellose

Macrogol

Iron oxide red (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

27 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες με κυψέλες PA/Aluminium/PVC/Aluminium που περιέχουν 10, 30, 60, ή 100 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GENEPHARM A.E.

18° χιλιόμετρο Λ. Μαραθώνος

15351 Παλλήνη

Τηλ.: +30 210 6039336

Email: [info@genepharm.com](mailto:info@genepharm.com)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

1 Σεπτεμβρίου 2022