

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vesomni 6 mg + 0,4 mg comprimidos de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém uma camada de 6 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 4,5 mg de solifenacina e uma camada de 0,4 mg de cloridrato de tansulosina, equivalente a 0,37 mg de tansulosina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação modificada.

Os comprimidos têm aproximadamente 9 mm de diâmetro, são redondos, revestidos por película vermelha e gravados com “6/0.4”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento dos sintomas de armazenamento moderados a graves (urgência, aumento da frequência urinária) e de esvaziamento associados à hiperplasia benigna da próstata (HBP) em homens que não respondem adequadamente ao tratamento em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Homens adultos, incluindo idosos

Um comprimido diário de Vesomni (6 mg + 0,4 mg) por via oral com ou sem alimentos. A dose máxima diária é de um comprimido de Vesomni (6 mg + 0,4 mg).

O comprimido deve ser deglutido inteiro, intacto, sem ser trincado ou mastigado. Não esmagar o comprimido.

Doentes com compromisso renal

Não foi estudado o efeito do compromisso renal na farmacocinética do Vesomni. Contudo, o efeito sobre a farmacocinética das substâncias ativas individuais é bem conhecido (ver secção 5.2). O Vesomni pode ser usado em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina > 30 ml/min). Os doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina ≤ 30 ml/min) devem ser tratados com precaução e a dose máxima diária nestes doentes é de um comprimido de Vesomni (6 mg + 0,4 mg) (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático

Não foi estudado o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do Vesomni. Contudo, o efeito sobre a farmacocinética de substâncias ativas individuais é bem conhecido (ver secção 5.2). O Vesomni pode ser usado em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classificação Child-Pugh ≤ 7). Os doentes com compromisso hepático moderado (Classificação Child-Pugh 7-9) devem ser tratados com

precaução e a dose máxima diária nestes doentes é de um comprimido de Vesomni (6 mg + 0,4 mg). O uso de Vesomni está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Pontuação Child-Pugh > 9) (ver secção 4.3).

Inibidores moderados e potentes do citocromo P450 3A4

A dose máxima diária de Vesomni deve ser limitada a um comprimido (6 mg + 0,4 mg). O Vesomni deve ser usado com precaução em doentes a fazer tratamento em simultâneo com inibidores moderados ou potentes do CYP3A4, ex. verapamil, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (ver secção 4.5).

População pediátrica

Não existe indicação relevante para a utilização do Vesomni em crianças e adolescentes.

4.3 Contraindicações

- Doente hipersensíveis à(s) substâncias ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes sujeitos a hemodiálise (ver secção 5.2),
- Doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2),
- Doentes com compromisso renal grave e que estão em tratamento com um inibidor potente do citocromo P450 (CYP) 3A4, ex.: cetoconazol (ver secção 4.5),
- Doentes com compromisso hepático moderado e que estão a fazer terapêutica com um inibidor forte do CYP3A4, ex.: cetoconazol (ver secção 4.5),
- Doentes com perturbações gastrointestinais graves (incluindo megacólon tóxico), miastenia grave ou glaucoma de ângulo fechado e doentes em risco de terem estas situações,
- Doentes com história de hipotensão ortostática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Vesomni deve ser usado com precaução em doentes com:

- compromisso renal grave,
- risco de retenção urinária,
- doenças gastrointestinais obstrutivas,
- risco de motilidade gastrointestinal diminuída,
- hérnia do hiato / refluxo gastro-esofágico e/ou que estejam a fazer concomitantemente fármacos que possam causar ou exacerbar esofagite (tais como os bifosfonatos),
- neuropatia autonómica.

O doente deve ser avaliado no sentido de excluir a existência de outras perturbações que possam originar sintomas semelhantes aos da hiperplasia benigna prostática.

Devem ser avaliadas outras causas possíveis de micção frequente (insuficiência cardíaca ou doença renal) antes de se iniciar o Vesomni. Se existir infeção do trato urinário inferior, deve iniciar-se a terapêutica antibacteriana apropriada.

Foram observados prolongamento do intervalo QT e *Torsades de Pointes* em doentes com fatores de risco, tais como síndrome do prolongamento do intervalo QT e hipocaliemia, tratados com succinato de solifenacina.

Foi notificado angioedema com obstrução das vias respiratórias em alguns doentes que tomam succinato de solifenacina e tansulosina. Se ocorrer angioedema, o tratamento com Vesomni deve ser interrompido e não deve ser reiniciado. Nestes casos, deve iniciar-se terapêutica e/ou medidas

apropriadas.

Foram notificadas reações anafiláticas em alguns doentes tratados com succinato de solifenacina. Deve interromper-se o tratamento com Vesomni em doentes que desenvolvam reação anafilática e deve iniciar-se uma terapêutica e/ou medidas apropriadas.

Tal como com outros antagonistas dos recetores alfa₁-adrenérgicos, pode ocorrer, uma diminuição da pressão sanguínea em casos individuais durante o tratamento com tansulosina, e como resultado, raramente, pode ocorrer síncope. Os doentes que iniciam tratamento com Vesomni, devem ser informados que, aos primeiros sinais de hipotensão ortostática (tonturas, sensação de fraqueza), deverão sentar-se ou deitar-se até que os sintomas desapareçam.

Foi observado a síndrome de íris hipotónica intra-operatória (IFIS: *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, uma variante da síndrome da pupila pequena) durante a cirurgia às cataratas e do glaucoma em alguns doentes a tomar ou previamente tratados com cloridrato de tansulosina. A IFIS pode aumentar o risco de complicações oculares durante ou após a cirurgia. Assim, não é recomendado o início da terapêutica com Vesomni em doentes com cirurgia programada às cataratas ou ao glaucoma. Pontualmente, considerou-se apropriado descontinuar o tratamento com Vesomni 1-2 semanas antes da cirurgia às cataratas ou glaucoma, mas não está confirmado o benefício desta descontinuação do tratamento. Durante a avaliação pré-operatória, as equipas de cirurgia e oftalmologia devem avaliar se os doentes programados para cirurgia às cataratas ou glaucoma estão ou estiveram a ser tratados com Vesomni, no sentido de assegurar as medidas apropriadas caso ocorra IFIS durante a cirurgia.

Recomenda-se precaução quando se usa o Vesomni em combinação com inibidores moderados e potentes do CYP3A4 (ver secção 4.5) e Vesomni não deve ser usado em combinação com inibidores potentes do CYP3A4, ex. cetoconazol, em doentes com fenótipo metabolizador fraco do CYP2D6 ou que estejam a usar inibidores potentes do CYP2D6, ex. paroxetina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A medicação concomitante com outros medicamentos que possuam propriedades anticolinérgicas pode resultar em efeitos terapêuticos mais pronunciados e efeitos indesejáveis. Deve ser concedido um intervalo de aproximadamente uma semana após a interrupção do tratamento com Vesomni antes de se começar outra terapêutica anticolinérgica. O efeito terapêutico da solifenacina pode ser reduzido pela administração concomitante de agonistas dos recetores colinérgicos.

Interações com inibidores do CYP3A4 e CYP2D6

A administração concomitante da solifenacina com cetoconazol (um inibidor potente do CYP3A4) (200 mg/dia) resultou num aumento de 1,4 e 2,0 vezes na C_{max} e área sob a curva (AUC) da solifenacina, enquanto que numa dose de 400 mg/dia de cetoconazol resultou em aumentos de 1,5 e 2,8 vezes na C_{max} e AUC da solifenacina.

A administração concomitante de tansulosina e cetoconazol numa dose de 400 mg/dia resultou em aumentos de 2,2 e 2,8 vezes na C_{max} e na AUC da tansulosina, respetivamente.

A administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4, tais como cetoconazol, ritonavir, nelfinavir e itraconazol, pode levar a um aumento da exposição tanto à solifenacina como à tansulosina. Vesomni deve ser usado com precaução quando prescrito em combinação com inibidores potentes do CYP3A4.

Vesomni não deve ser administrado em conjunto com inibidores potentes do CYP3A4 em doentes com fenótipo metabolizador fraco do CYP2D6 ou que já estejam a ser medicados com inibidores potentes do CYP2D6.

A administração concomitante de Vesomni com verapamil (um inibidor moderado do CYP3A4) resultou num aumento aproximado de 2,2 vezes na C_{max} e na AUC da tansulosina e num aumento aproximado de 1,6 vezes na C_{max} e na AUC da solifenacina. Vesomni deve ser usado com precaução quando prescrito em combinação com inibidores moderados do CYP3A4.

A administração concomitante de tansulosina com o inibidor fraco do CYP3A4, cimetidina (400 mg a cada 6 horas), resultou num aumento de 1,44 vezes na AUC da tansulosina, enquanto a C_{max} não se alterou de forma significativa. Pode usar-se Vesomni com inibidores fracos do CYP3A4.

A administração concomitante de tansulosina com o inibidor potente do CYP2D6 paroxetina (20 mg/dia) resultou num aumento na C_{max} e na AUC da tansulosina de 1,3 e 1,6 vezes, respetivamente. Vesomni pode ser usado com inibidores do CYP2D6.

Não foi estudado o efeito da indução enzimática sobre a farmacocinética da solifenacina e da tansulosina. Como a solifenacina e a tansulosina são metabolizadas pelo CYP3A4, é possível a ocorrência de interações com indutores do CYP3A4 (ex. rifampicina) que podem diminuir a concentração plasmática da solifenacina e da tansulosina.

Outras Interações

As seguintes afirmações refletem a informação disponível para cada uma das substâncias ativas.

Solifenacina

- A solifenacina pode reduzir o efeito dos medicamentos que estimulam a motilidade gastrointestinal, como a metoclopramida e a cisaprida.
- Estudos *in vitro* com a solifenacina demonstraram que, em concentrações terapêuticas, a solifenacina não inibe os CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. Assim, é improvável a ocorrência de interações da solifenacina com fármacos metabolizados por estas enzimas CYP.
- A administração da solifenacina não alterou a farmacocinética da *R*-varfarina ou da *S*-varfarina ou o seu efeito sobre o tempo de protrombina.
- A administração de solifenacina não mostrou qualquer efeito sobre a farmacocinética da digoxina.

Tansulosina

- A coadministração com outros antagonistas dos recetores alfa₁-adrenérgicos pode originar efeitos hipotensores.
- *In vitro*, a fração livre da tansulosina no plasma humano não foi alterada pelo diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida, sinvastatina ou varfarina. Por sua vez, a tansulosina não altera as frações livres do diazepam, propranolol, triclormetiazida ou clormadinona. Contudo, o diclofenac e a varfarina podem aumentar a taxa de eliminação da tansulosina.
- A coadministração com furosemida resulta numa diminuição dos níveis plasmáticos de tansulosina, mas como os níveis plasmáticos se mantêm dentro do intervalo normal, o uso concomitante é aceitável.

- Estudos *in vitro* com a tansulosina demonstraram que, em concentrações terapêuticas, a tansulosina não inibe CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. Assim, é improvável a ocorrência de interações da tansulosina com fármacos metabolizados por estas enzimas CYP.
- Não foram observadas interações quando se administrou a tansulosina concomitantemente com atenolol, enalapril, ou teofilina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

O efeito do Vesomni sobre a fertilidade não foi estabelecido. Estudos em animais com solifenacina ou tansulosina não indicam efeitos nocivos na fertilidade ou desenvolvimento embrionário precoce (ver secção 5.3).

Nos ensaios clínicos de curto e longo prazo com tansulosina, foram observadas perturbações da ejaculação. Eventos tais como, perturbação da ejaculação, ejaculação retrógrada e falência ejaculatória foram notificados após a aprovação da tansulosina

Gravidez e amamentação

Vesomni não está indicado em mulheres.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do Vesomni sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, os doentes devem ser informados para o facto de poderem ocorrer tonturas, visão turva, fadiga e, mais raramente, sonolência, que podem ter um impacto negativo na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Vesomni pode causar efeitos anticolinérgicos indesejáveis, geralmente, de gravidade ligeira a moderada. Durante os ensaios clínicos realizados no desenvolvimento do Vesomni, as reações adversas notificadas com maior frequência foram boca seca (9,5%), obstipação (3,2%) e dispepsia (incluindo dor abdominal; 2,4%). Outras reações adversas comuns são tonturas (incluindo vertigens; 1,4%), visão turva (1,2%), fadiga (1,2%) e perturbação da ejaculação (incluindo ejaculação retrógrada; 1,5%). A reação adversa mais grave observada durante o tratamento com Vesomni em ensaios clínicos, foi a retenção urinária aguda (0,3%, pouco frequente).

Lista tabelada de reações adversas

Na tabela abaixo a coluna de “frequência do Vesomni” reflete as reações adversas observadas durante os ensaios clínicos em dupla ocultação realizados para o desenvolvimento do Vesomni (tendo por base os relatórios dos efeitos adversos relacionados com o tratamento, relatados pelo menos por dois doentes e que ocorreram numa frequência superior ao placebo nos ensaios em dupla ocultação).

As colunas “frequência da solifenacina” e “frequência da tansulosina” refletem as reações adversas anteriormente registadas com os componentes individuais (tal como referidas nos Resumos das Características do Medicamento (RCMs) da solifenacina 5 e 10 mg e da tansulosina 0,4 mg, respetivamente) e que também podem ocorrer durante o tratamento com Vesomni (algumas destas reações podem não ter sido observadas durante o programa de desenvolvimento clínico do Vesomni).

As categorias de frequência estão definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não avaliáveis com base nos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de órgãos	Frequência de RAM observadas durante o desenvolvimento do Vesomni	Frequência de RAM observadas com as substâncias individuais	
		Solifenacina 5 mg e 10 mg [#]	Tansulosina 0.4 mg [#]
Infeções e infestações			
Infeção das vias urinárias		Pouco frequente	
Cistite		Pouco frequente	
Doenças do sistema imunitário			
Reação anafilática		Desconhecido*	
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Diminuição do apetite		Desconhecido *	
Hipercaliemia		Desconhecido *	
Perturbações do foro psiquiátrico			
Alucinações		Muito raro*	
Estado confusional		Muito raro*	
Delirium		Desconhecido *	
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas	Frequente	Raro*	Frequente
Sonolência		Pouco frequente	
Disgeusia		Pouco frequente	
Cefaleias		Raro*	Pouco frequente
Síncope			Raro
Afeções oculares			
Visão turva	Frequente	Frequente	Desconhecido *
Síndrome de íris hipotónica intra-operatória (<i>IFIS</i>)			Desconhecido*
Olhos secos		Pouco frequente	
Glaucoma		Desconhecido*	
Alterações da visão visual			Desconhecido*
Doenças cardíacas			
Palpitações		Desconhecido*	Pouco frequente
Torsade de Pointes		Desconhecido*	
Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma		Desconhecido*	
Fibrilhação auricular		Desconhecido*	Desconhecido*
Arritmia			Desconhecido*
Taquicardia		Desconhecido*	Desconhecido*
Vasculopatias			
Hipotensão ortostática			Pouco frequente

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Rinite			Pouco frequente
Secura nasal		Pouco frequente	
Dispneia			Desconhecido*
Disfonia		Desconhecido*	
Epistaxis			Desconhecido*
Doenças gastrointestinais			
Boca seca	Frequente	Muito frequente	
Dispepsia	Frequente	Frequente	
Obstipação	Frequente	Frequente	Pouco frequente
Náuseas		Frequente	Pouco frequente
Dor abdominal		Frequente	
Doença do refluxo gastro-esofágico		Pouco frequente	
Diarreia			Pouco frequente
Garganta seca		Pouco frequente	
Vômitos		Raro*	Pouco frequente
Obstrução do cólon		Raro	
Retenção fecal		Raro	
Íleo		Desconhecido*	
Mal-estar abdominal		Desconhecido*	
Afeções hepatobiliares			
Doenças do fígado		Desconhecido*	
Função hepática anormal		Desconhecido*	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Prurido	Pouco frequente	Raro*	Pouco frequente
Xerose cutânea		Pouco frequente	
<i>Rash</i>		Raro*	Pouco frequente
Urticária		Muito raro*	Pouco frequente
Angioedema		Muito raro*	Raro
Síndrome de Stevens-Johnson			Muito raro
Eritema multiforme		Muito raro*	Desconhecido*
Dermatite exfoliativa		Desconhecido*	Desconhecido*
Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Fraqueza muscular		Desconhecido*	
Doenças renais e urinárias			
Retenção urinária***	Pouco frequente	Raro	
Dificuldade na micção		Pouco frequente	
Compromisso renal		Desconhecido*	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			
Distúrbios ejaculatórios incluindo ejaculação retrógrada e falência ejaculatória	Frequente		Frequente
Priapismo			Muito raro

Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga	Frequente	Pouco frequente	
Edema periférico		Pouco frequente	
Astenia			Pouco frequente

#: As RAMs da solifenacina e da tansulosina incluídas nesta tabela são as RAMs listadas nos resumos das características do medicamento de ambos os produtos.

*: com base em registos pós-comercialização. Como estes eventos relatados espontaneamente derivam da experiência pós-comercialização a nível mundial, a frequência dos eventos e o papel da solifenacina ou da tansulosina em termos de causalidade não pode ser determinado de maneira fíável.

** : com base em registos pós-comercialização, observados durante cirurgias às cataratas e glaucoma.

***: ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização.

Segurança do Vesomni a longo prazo

O perfil de efeitos indesejáveis observados com tratamento até 1 ano foi semelhante ao observado nos estudos de 12 semanas. O produto é bem tolerado e não houve quaisquer reações adversas específicas associadas à utilização a longo prazo.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Em termos de retenção urinária ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização.

Doentes idosos

A indicação terapêutica do Vesomni, sintomas de armazenamento (urgência, aumento da frequência da micção) e de esvaziamento associados à HBP, é uma doença que afeta homens idosos. O desenvolvimento clínico do Vesomni foi realizado em doentes com idades entre os 45 e 91 anos, com uma idade média de 65 anos. As reações adversas observadas na população idosa foram similares às verificadas na população mais jovem.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem com a combinação de solifenacina e tansulosina pode potencialmente originar efeitos anticolinérgicos graves e hipotensão aguda. A dose mais elevada tomada de forma acidental durante um estudo clínico correspondeu a 126 mg de succinato de solifenacina e 5,6 mg de cloridrato de tansulosina. Esta dose foi bem tolerada, sendo a boca seca durante 16 dias o único efeito adverso registado.

Tratamento

No caso de sobredosagem com solifenacina e tansulosina o doente deve ser tratado com carvão ativado. A lavagem gástrica é útil se levada a cabo no prazo de 1 hora, mas não se deve induzir o vômito.

Tal como com outros anticolinérgicos, os sintomas de sobredosagem devidos ao componente solifenacina podem ser tratados da seguinte forma:

- Efeitos anticolinérgicos centrais graves, tais como alucinações ou excitação acentuada: tratar com fisostigmina ou carbacol.
- Convulsões ou excitação pronunciada: Tratar com benzodiazepinas.
- Insuficiência respiratória: tratar com ventilação assistida.
- Taquicardia: Tratar sintomaticamente se necessário. Os bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser usados com precaução, porque a sobredosagem concomitante com a tansulosina pode potencialmente induzir hipotensão grave.
- Retenção urinária: tratar com cateterização.

Tal como no caso de sobredosagem com outros anti-muscarínicos, deve ter-se especial atenção aos doentes com um risco conhecido de prolongamento do intervalo QT (i.e., hipocaliemia, bradicardia e administração concomitante de medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QT) e com doenças cardíacas relevantes pré-existentes (i.e., isquemia miocárdica, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva).

A hipotensão aguda que pode ocorrer em caso de sobredosagem com o componente tansulosina, deve ser tratada sintomaticamente. É pouco provável que a hemodiálise seja útil porque a tansulosina apresenta uma elevada ligação às proteínas plasmáticas

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 7.4.2.2 – Aparelho geniturinário. Outros medicamentos usados em disfunções geniturinárias. Medicamentos usados nas perturbações da micção. Medicamentos usados na incontinência urinária. 7.4.2.1 Aparelho geniturinário. Outros medicamentos usados em disfunções geniturinárias. Medicamentos usados nas perturbações da micção. Medicamentos usados na retenção urinária., código ATC: G04CA53

Mecanismo de ação

O Vesomni é um comprimido de combinação de dose fixa contendo duas substâncias ativas, solifenacina e tansulosina. Estes fármacos têm mecanismos de ação independentes e complementares no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) associados à HBP, incluindo sintomas de armazenamento.

A solifenacina é um antagonista competitivo e seletivo dos recetores muscarínicos, não tendo afinidade relevante para vários outros recetores, enzimas e canais iónicos avaliados. A solifenacina tem maior afinidade para os recetores muscarínicos M₃, seguida pelos recetores M₁ e M₂.

A tansulosina é um antagonista dos recetores alfa₁-adrenérgicos. Liga-se de forma seletiva e competitiva aos recetores alfa₁-adrenérgicos pós-sinápticos, em particular aos subtipos alfa_{1A} e alfa_{1D}, e é um antagonista potente nos tecidos do trato urinário inferior.

Efeitos farmacodinâmicos

Os comprimidos de Vesomni são compostos por duas substâncias ativas com efeitos independentes e complementares nos STUI associados à HBP, incluindo sintomas de armazenamento:

A solifenacina melhora os problemas funcionais de armazenamento relacionados com a libertação de acetilcolina não-neuronal que ativa os recetores M₃ na bexiga. A libertação de acetilcolina não-neuronal sensibiliza a função sensorial urotelial que se manifesta por urgência e aumento da frequência urinária.

A tansulosina melhora os sintomas de esvaziamento (aumenta a taxa máxima de fluxo urinário), aliviando a obstrução através do relaxamento do músculo liso da próstata, colo da bexiga e uretra. Também melhora os sintomas de armazenamento.

Eficácia clínica e segurança

A eficácia foi demonstrada num estudo principal de fase 3 em doentes com STUI associados a HBP com sintomas de esvaziamento (obstrutivos) e pelo menos um dos seguintes níveis de sintomas de armazenamento (irritativos): ≥ 8 micções/24 horas e ≥ 2 episódios de urgência/24 horas.

Vesomni demonstrou melhorias estatisticamente significativas em comparação com o placebo desde o início até ao final do estudo nos dois objetivos primários, *International Prostate Symptom Score* (IPSS) e *Total Urgency and Frequency Score*, e nos objetivos secundários urgência, frequência de micções, volume médio de esvaziamento miccional, notúria, sub-pontuação de esvaziamento do IPSS, sub-pontuação de armazenamento do IPSS, qualidade de vida (QoL) IPSS, questionário *Overactive Bladder* (OAB-q), pontuação de Bother e pontuação de qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) no OAB-q, incluindo todas as sub-pontuações (adaptação, interesse, sono e social). Vesomni demonstrou uma melhoria nítida, em comparação com a tansulosina OCAS (*Oral Controlled Absorption System*), na *Total Urgency and Frequency Score*, bem como na frequência miccional, volume de esvaziamento miccional e sub-pontuação de armazenamento do IPSS. Estes dados acompanharam-se de uma melhoria significativa na QoL IPSS e na pontuação total da HRQoL OAB-Q, incluindo todas as sub-pontuações. Além disso, Vesomni foi, tal como esperado, não-inferior à tansulosina OCAS no IPSS total ($p < 0,001$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Vesomni

A informação seguinte diz respeito a parâmetros farmacocinéticos após doses múltiplas de Vesomni. O estudo de biodisponibilidade relativa de doses múltiplas, demonstrou que a administração de Vesomni origina uma exposição comparável à verificada com a coadministração dos comprimidos separados de solifenacina e tansulosina OCAS da mesma dose.

Absorção

Após doses múltiplas de Vesomni, o t_{max} da solifenacina variou entre 4,27 horas e 4,76 horas em diferentes estudos; o t_{max} da tansulosina variou entre 3,47 horas e 5,65 horas. Os valores correspondentes de C_{max} da solifenacina variaram entre 26,5 ng/ml e 32,0 ng/ml, enquanto a C_{max} da tansulosina variou entre 6,56 ng/ml e 13,3 ng/ml. Os valores da AUC da solifenacina variaram entre 528 ng.h/ml e 601 ng.h/ml, e da tansulosina entre 97,1 ng.h/ml e 222 ng.h/ml. A biodisponibilidade absoluta da solifenacina é de aproximadamente 90%, enquanto se estima que 70% a 79% da tansulosina seja absorvida.

Foi realizado um estudo de dose única sobre o efeito dos alimentos, sendo o Vesomni administrado em jejum, após um pequeno-almoço pobre em calorias e gorduras e após um pequeno-almoço rico em calorias e em gorduras. Após um pequeno-almoço rico em calorias e gorduras, foi observado um aumento de 54% na C_{max} do componente do Vesomni tansulosina, em comparação com a situação de jejum, enquanto a AUC aumentou em 33%. Um pequeno-almoço pobre em calorias e gorduras não afetou a farmacocinética da tansulosina. A farmacocinética do componente solifenacina não foi

afetada nem pelo pequeno-almoço pobre em gorduras e calorias, nem pelo pequeno-almoço rico em gorduras e calorias.

A administração concomitante de solifenacina e tansulosina OCAS originou um aumento de 1,19 vezes na C_{max} e de 1,24 vezes na AUC tansulosina, em comparação com os comprimidos de tansulosina OCAS administrados isoladamente. Não há indicação de qualquer efeito da tansulosina sobre a farmacocinética da solifenacina.

Eliminação

Após uma administração única de Vesomni, o $t_{1/2}$ da solifenacina variou de 49,5 horas até 53,0 horas e o da tansulosina de 12,8 horas a 14,0 horas.

A coadministração de doses múltiplas de verapamil 240 mg QD com Vesomni originou um aumento de 60% na C_{max} e um aumento de 63% na AUC da solifenacina, enquanto para a tansulosina a C_{max} aumentou em 115% e a AUC em 122%. As variações na C_{max} e na AUC não são consideradas clinicamente relevantes.

A análise farmacocinética populacional dos dados de fase 3 mostrou que a variabilidade farmacocinética intra-individual da tansulosina esteve relacionada com diferenças de idade, altura e concentrações plasmáticas de glicoproteína ácida $\alpha 1$. Um aumento da idade e da glicoproteína ácida $\alpha 1$ esteve associado a um aumento na AUC, enquanto um aumento da altura se associou a um decréscimo na AUC. Os mesmos fatores originaram variações similares na farmacocinética da solifenacina. Além disso, aumentos na gama-glutamil- transpeptidase estiveram associados a níveis de AUC superiores. Estas variações na AUC não são consideradas clinicamente relevantes.

A informação relativa às substâncias ativas individuais, usadas isoladamente, completa as propriedades farmacocinéticas do Vesomni:

Solifenacina

Absorção

No caso dos comprimidos de solifenacina, o t_{max} é independente da dose e ocorre 3 a 8 horas após doses múltiplas. A C_{max} e a AUC aumentam em função da dose entre 5 a 40 mg. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 90%.

Distribuição

O volume de distribuição aparente da solifenacina após administração intravenosa é de aproximadamente 600 l. Aproximadamente 98% da solifenacina está ligada às proteínas plasmáticas, principalmente à glicoproteína ácida $\alpha 1$.

Biotransformação

A solifenacina possui um baixo efeito de primeira passagem, sendo metabolizada lentamente. A solifenacina é extensamente metabolizada pelo fígado, principalmente pelo CYP3A4. Contudo, existem vias de metabolização alternativas, que podem contribuir para o metabolismo da solifenacina. A depuração sistémica da solifenacina é de cerca de 9,5 l/h. Após administração oral, foram identificados no plasma, para além da solifenacina, um metabolito farmacologicamente ativo (4R-hidroxi-solifenacina) e três metabolitos inativos (*N*-glucuronide-solifenacina, *N*-óxido-solifenacina e 4R-hidroxil-solifenacina).

Eliminação

Após uma administração única de 10 mg de solifenacina marcada com ^{14}C , cerca de 70% da radioatividade foi detetada na urina e 23% nas fezes durante mais de 26 dias. Na urina, aproximadamente 11% da radioatividade foi recuperada na forma de substância ativa inalterada;

cerca de 18% como metabolito *N*-óxido, 9% como metabolito 4*R*-hidroxi-*N*-óxido e 8% como metabolito 4*R*-hidroxi (metabolito ativo).

Tansulosina

Absorção

Para a tansulosina OCAS, o t_{max} ocorre 4 a 6 horas após doses múltiplas de 0,4 mg/dia. A C_{max} e a AUC aumentam proporcionalmente à dose entre 0,4 e 1,2 mg. Estima-se que a biodisponibilidade absoluta seja de, aproximadamente, 57%.

Distribuição

O volume de distribuição da tansulosina após administração intravenosa é de cerca de 16 l. Aproximadamente 99% da tansulosina está ligada às proteínas plasmáticas, principalmente à glicoproteína ácida $\alpha 1$.

Biotransformação

A tansulosina possui um efeito de primeira passagem baixo, sendo metabolizada lentamente. A tansulosina é extensamente metabolizada pelo fígado, principalmente pelo CYP3A4 e CYP2D6. A depuração sistémica da tansulosina é de cerca de 2,9 l/h. A maior parte da tansulosina no plasma encontra-se na forma de substância ativa inalterada.

Nenhum dos metabolitos foi mais ativo do que o composto original.

Eliminação

Uma semana depois de uma dose única de 0,2 mg de tansulosina marcada com ^{14}C , cerca de 76% da radioatividade é excretada na urina e 21% nas fezes. Na urina aproximadamente 9% da radioatividade é recuperada na forma de tansulosina inalterada, cerca de 16% na forma de sulfato de *o*-dietil-tansulosina, e 8% na forma de ácido *o*-etoxifenoxi-acético.

Características em grupos específicos de doentes

Doentes idosos

Nos estudos de farmacologia clínica e biofarmacêuticos, a idade dos indivíduos variou entre 19 e 79 anos de idade. Após a administração de Vesomni, os valores de exposição média mais elevados foram obtidos nos indivíduos mais idosos, embora se tenha observado uma quase completa sobreposição com os valores individuais obtidos nos indivíduos mais novos. Esta observação foi confirmada na análise dos dados da farmacocinética populacional da fase 2 e 3. Vesomni pode ser utilizado em doentes idosos.

Compromisso renal

Vesomni

Vesomni pode ser usado em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, mas deve ser usado com precaução em doentes com compromisso renal grave.

A farmacocinética do Vesomni não foi estudada em doentes com compromisso renal.

As seguintes afirmações refletem a informação disponível em termos de compromisso renal para os componentes individuais.

Solifenacina

A AUC e a C_{max} da solifenacina em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado não foi significativamente diferente da verificada em voluntários saudáveis. Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina ≤ 30 ml/min), a exposição à solifenacina foi significativamente maior do que no grupo controlo, com aumentos na C_{max} de cerca de 30%, na AUC de mais de 100% e

no $t_{1/2}$ de mais de 60%. Foi observada uma relação estatisticamente significativa entre a depuração da creatinina e a depuração da solifenacina.

Não foi estudada a farmacocinética em doentes sujeitos a hemodiálise.

Tansulosina

Comparou-se a farmacocinética da tansulosina em 6 indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado ($30 \leq \text{ClCr} < 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou grave ($< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e em 6 voluntários saudáveis ($\text{ClCr} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Embora se tenha observado uma variação na concentração plasmática global da tansulosina, em resultado da ligação alterada à glicoproteína ácida $\alpha 1$, a concentração de cloridrato de tansulosina não-ligado (ativo), assim como a depuração intrínseca, mantiveram-se relativamente constantes. Não foram estudados doentes com doença renal terminal ($\text{ClCr} < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Compromisso hepático

Vesomni

Vesomni pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, mas está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave.

Não foi estudada a farmacocinética do Vesomni em doentes com compromisso hepático.

As afirmações seguintes refletem a informação disponível em termos de compromisso hepático para os componentes individuais.

Solifenacina

Em doentes com compromisso hepático moderado (Classificação Child-Pugh de 7 a 9) a C_{max} não foi afetada, a AUC aumentou em 60% e o $t_{1/2}$ duplicou. Não foi estudada a farmacocinética da solifenacina em doentes com compromisso hepático grave.

Tansulosina

Comparou-se a farmacocinética da tansulosina em 8 indivíduos com compromisso hepático moderado (Classificação Child-Pugh de 7 a 9) e 8 indivíduos saudáveis. Embora se tenha observado uma variação na concentração plasmática global da tansulosina, em resultado da ligação alterada à glicoproteína ácida $\alpha 1$, a concentração da tansulosina não-ligada (ativa) não variou significativamente verificando-se apenas uma alteração modesta (32%) na depuração intrínseca da tansulosina não-ligada. A tansulosina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos pré-clínicos com Vesomni. A solifenacina e a tansulosina foram extensamente avaliadas individualmente em testes de toxicidade em animais e os resultados foram consistentes com a sua ação farmacológica conhecida. Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos segundo estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade com doses repetidas, fertilidade, desenvolvimento embrionário e fetal, genotoxicidade e potencial carcinogénico, e não levantam preocupação quanto à potenciação ou sinergismo dos efeitos adversos quando se combina a solifenacina com tansulosina

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Manitol (E421)

Maltose
Macrogol 7.000.000
Macrogol 8000
Estearato de magnésio (E470b)
Butilhidroxitolueno (E321)
Sílica coloidal anidra (E551)
Hipromelose (E464)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer qualquer condição especial de armazenamento.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de cartão com blisters de Alu contendo 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ou 200 comprimidos. Nem todas as embalagens poderão ser comercializadas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Farma, Lda.
Lagoas Park
Edifício 5 - Torre C, Piso 6
2740-245 Porto Salvo

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5615810 – 30 comprimidos, 6 mg + 0,4 mg, blisters de Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de julho de 2014
Data da última renovação: 21 de dezembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2018