

VESOMNI®

(succinato de solifenacina / cloridrato de tansulosina)

**Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos
Ltda.**

Comprimidos revestidos

6 mg e 0,4 mg

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

VESOMNI[®]
(succinato de solifenacina/cloridrato de tansulosina)

Vesomni[®] (6 mg de succinato de solifenacina/0,4 mg de cloridrato de tansulosina)

APRESENTAÇÕES

Vesomni[®] 6 mg/0,4 mg comprimidos revestidos de liberação prolongada.

Cada comprimido é redondo, com cerca de 9 mm de diâmetro, revestido com película vermelha e marcado com “6/0,4” e é fornecido em blísteres de alumínio contendo 10 e 30 comprimidos por caixa.

VIA ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 6 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 4,5 mg de base livre de solifenacina e 0,4 mg de cloridrato de tansulosina, equivalente a 0,37 mg de base livre de tansulosina.

Cada comprimido revestido contém também os seguintes ingredientes inertes: manitol, maltose, macrogol, estearato de magnésio, hipromelose, óxido de ferro vermelho.

Atenção: Contém o corante óxido de ferro vermelho.

Atenção: Contém maltose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/unidade farmacotécnica ou unidade de medida.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento de sintomas moderados a graves de armazenamento (urgência, frequência de micção aumentada) e sintomas de esvaziamento associados à hiperplasia prostática benigna (HPB) em homens que não responderam adequadamente ao tratamento com monoterapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Segurança e eficácia clínica

A eficácia foi demonstrada em um estudo central de Fase 3 em pacientes com LUTS (sigla em inglês de Lower Urinary Tract Symptoms - Sintomas de Trato Urinário Inferior) associados à HBP com sintomas de esvaziamento (obstrutivos) e pelo menos o seguinte nível de sintomas de armazenamento (irritativos): ≥ 8 micções/24 horas e ≥ 2 episódios de urgência/24 horas.

Vesomni[®] demonstrou melhora estatisticamente significativa da linha de base ao fim do estudo em comparação com placebo nos dois parâmetros primários, IPSS total e Escore de Urgência e Frequência Total, e nos parâmetros secundários de urgência, frequência de micção, volume médio expelido por micção, noctúria, subescore miccional do IPSS, subescore de armazenamento do IPSS, QoL (qualidade de vida) do IPSS, escore OAB-q (questionário de Bexiga Hiperativa), escore de incômodo do OABq, Health Related Quality of Life (HRQoL) – Qualidade de vida relacionada à saúde incluindo todos os subescores (enfrentamento, preocupação, sono e social).

Vesomni[®] demonstrou melhora mais acentuada em comparação à tansulosina OCAS[®] no Escore de Urgência e Frequência Total, bem como na frequência de micção, volume médio expelido por micção e subescore de armazenamento do IPSS. Isto foi acompanhado por melhoras significativas nos escores de QoL e OAB-Q HRQoL total do IPSS, incluindo todos os subescores. Além disso, o Vesomni[®] foi não inferior à tansulosina OCAS[®] na pontuação total do IPSS ($p < 0,001$), como esperado.

- Com Vesomni[®], uma redução na pontuação total da escala IPSS total em comparação ao placebo ocorreu em torno da semana 4, com uma pequena melhora adicional observada na semana 12.
- Com Vesomni[®], uma redução no parâmetro de armazenamento TUFS (Total Urgency and Frequency Score – escore total de urgência e frequência) foi observada em comparação ao placebo e à tansulosina da semana 4 em diante.

O início de ação é em até quatro semanas, e pode ocorrer ainda mais cedo, embora isso não tenha sido estudado especificamente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antagonistas alfa₁-adrenérgicos.

Código ATC: G04CA53.

Mecanismo de ação

Vesomni[®] é um comprimido de combinação de dose fixa que contém duas substâncias ativas, solifenacina e tansulosina. Essas drogas têm mecanismos independentes e complementares de ação no tratamento de LUTS associados com HBP, com sintomas de armazenamento.

Solifenacina é um antagonista seletivo e competitivo de receptores muscarínicos e não tem nenhuma afinidade relevante com vários outros receptores, enzimas e canais iônicos testados. A solifenacina tem a maior afinidade para receptores muscarínicos M₃, seguido por receptores muscarínicos M₁ e M₂.

Tansulosina é um antagonista de receptores adrenérgicos alfa-1(AR). Liga-se de forma seletiva e competitiva aos AR alfa-1 pós-sinápticos, em especial aos subtipos alfa_{1A} e alfa_{1D} e é um potente antagonista em tecidos do trato urinário inferior.

Efeitos farmacodinâmicos

Vesomni[®] comprimidos consiste em duas substâncias ativas com efeitos independentes e complementares em LUTS associados com HBP, com sintomas de armazenamento:

A solifenacina melhora os problemas da função de armazenamento relacionados à acetilcolina de liberação não neuronal, ativando receptores M₃ na bexiga. A acetilcolina de liberação não neuronal sensibiliza a função sensorial urotelial e se manifesta como urgência e frequência urinárias.

A tansulosina melhora os sintomas de esvaziamento (aumenta a taxa máxima de fluxo urinário), aliviando a obstrução através do relaxamento da musculatura lisa da próstata, colo vesical e uretra. Ele também melhora os sintomas de armazenamento.

Propriedades farmacocinéticas

Vesomni[®]

As informações a seguir apresentam os parâmetros farmacocinéticos após dosagem múltipla de Vesomni[®].

Um estudo de biodisponibilidade relativa de doses múltiplas demonstrou que a administração de

Vesomni[®] resulta em exposição comparável à coadministração de comprimidos separados de solifenacina e tansulosina OCAS[®] da mesma dose.

Absorção

Após dosagem múltipla de Vesomni[®], a $t_{m\acute{a}x}$ da solifenacina variou entre 4,27 horas e 4,76 horas em diferentes estudos; a $t_{m\acute{a}x}$ da tansulosina variou entre 3,47 horas e 5,65 horas. Os valores correspondentes de $C_{m\acute{a}x}$ de solifenacina variaram entre 26,5 ng/mL e 32,0 ng/mL, enquanto a $C_{m\acute{a}x}$ de tansulosina variou entre 6,56 ng/mL e 13,3 ng/mL. Os valores de 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 aproximadamente 90%, enquanto que a absorção de tansulosina é estimada em 70% a 79%.

Um estudo que avaliou o efeito dos alimentos sobre uma dose única do medicamento foi realizado com Vesomni[®] administrado em condições de jejum, depois de uma refeição com baixo conteúdo de calorias e gordura e após uma refeição de com alto conteúdo de calorias e gorduras. Após uma refeição alto conteúdo de calorias e gordura, foi observado um aumento de 54% da $C_{m\acute{a}x}$ para o componente tansulosina do Vesomni[®] comparado ao estado de jejum, enquanto a AUC aumentou em 33%. A refeição com baixo conteúdo de calorias e gorduras não afetou a farmacocinética da tansulosina. A farmacocinética do componente solifenacina não foi afetada por refeições com baixo e nem com alto conteúdo de calorias e gorduras.

A administração concomitante de solifenacina e tansulosina OCAS[®] resultou em um aumento de 1,19 vezes da $C_{m\acute{a}x}$ e aumento de 1,24 vezes da AUC de tansulosina em comparação com a AUC de comprimidos de tansulosina OCAS[®] administrados isoladamente. Não houve nenhuma indicação de um efeito de tansulosina sobre a farmacocinética da solifenacina.

Eliminação

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

Múltiplas doses de verapamil 240 mg uma vez ao dia administradas juntamente com Vesomni[®] resultaram em aumentos de 60% da $C_{m\acute{a}x}$ e 63% da AUC para solifenacina, enquanto que, para tansulosina, foi verificado um aumento de 115% da $C_{m\acute{a}x}$ e 122% da AUC. As alterações de $C_{m\acute{a}x}$ e AUC não são consideradas clinicamente relevantes.

Dados de análise farmacocinética populacional de Fase 3 demonstraram que essa variabilidade intra-individual na farmacocinética de tansulosina relacionava-se às diferenças de idade, altura e concentrações plasmáticas de glicoproteína ácida- α_1 . Um aumento na idade e na glicoproteína ácida- α_1 foram associados a um aumento na AUC, enquanto um aumento na altura foi associado a uma diminuição na AUC. Os mesmos fatores resultaram em mudanças semelhantes na farmacocinética de solifenacina. Além disso, aumentos na gama glutamil transpeptidase foram

associados com valores mais altos de AUC. Essas mudanças na AUC não são consideradas clinicamente relevantes.

Informações sobre as substâncias ativas individuais utilizadas como produtos não combinados completam as propriedades farmacocinéticas do Vesomni[®]:

Solifenacina

Absorção

Para comprimidos de solifenacina, $t_{\text{máx}}$ é independente da dose e ocorre de 3 a 8 horas após a dose múltipla. A $C_{\text{máx}}$ e AUC aumentam proporcionalmente à dose entre 5 e 40 mg. A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 90%.

Distribuição

O volume aparente de distribuição da solifenacina após administração intravenosa é de aproximadamente 600 L. Aproximadamente 98% de solifenacina se ligam às proteínas plasmáticas, principalmente a glicoproteína ácida- α_1 .

Biotransformação

A solifenacina tem efeito de primeira passagem baixo, sendo metabolizada lentamente. Esta droga é extensamente metabolizada pelo fígado, primariamente CYP3A4. No entanto, existem vias metabólicas alternativas, que podem contribuir para o seu metabolismo. O *clearance* sistêmico da solifenacina é cerca de 9,5 L/h. Após administração oral, um metabólito farmacologicamente ativo (4*R*-hidroxi-solifenacina) e três inativos (*N*-glicuronida, *N*-óxido e 4*R*-hidroxil-*N*-óxido de solifenacina) foram identificados no plasma, além da solifenacina.

Eliminação

Após uma única administração de 10 mg de solifenacina-[marcada com C^{14}], cerca de 70% da radioatividade foi detectado na urina e cerca de 23% nas fezes em 26 dias. Na urina, aproximadamente 11% da radioatividade é recuperada como substância ativa inalterada; cerca de 18% como o metabólito *N*-óxido, 9% como o metabólito 4*R*-hidroxi-*N*-óxido e 8% como o metabólito (ativo) 4*R*-hidroxil.

Tansulosina

Absorção

Para a tansulosina OCAS[®], $t_{\text{máx}}$ ocorre de 4 a 6 horas após múltiplas tomadas de 0,4 mg/dia. $C_{\text{máx}}$ e AUC aumentam proporcionalmente à dose entre 0,4 e 1,2 mg. A biodisponibilidade absoluta é estimada em aproximadamente 57%.

Distribuição

O volume de distribuição de tansulosina após administração intravenosa é de cerca de 16 L. Aproximadamente 99% da tansulosina se ligam às proteínas plasmáticas, principalmente glicoproteína ácida- α_1 .

Biotransformação

A tansulosina tem um efeito de primeira passagem baixo, sendo metabolizada lentamente. A tansulosina é extensamente metabolizada pelo fígado, principalmente CYP3A4 e CYP2D6. O *clearance* sistêmico da tansulosina é de cerca de 2,9 L/h. Esta droga está mais presente no plasma sob a forma de substância ativa inalterada.

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

Eliminação

Após uma única dose de 0,2 mg de tansulosina marcada com C^{14} , após uma semana cerca de 76% da radioatividade é excretada na urina e 21% nas fezes. Na urina, cerca de 9% da radioatividade é recuperada como tansulosina inalterada; cerca de 16% como sulfato de tansulosina o-dietilada e 8% de ácido acético o-etoxifenol.

Populações Especiais

Idosos

Nos estudos de farmacologia clínica e biofarmacêutica de desenvolvimento do Vesomni[®], a idade dos sujeitos variou entre 19 e 79 anos. Após a administração de Vesomni[®], os valores de exposição médios mais altos foram encontrados em indivíduos idosos, embora tenha havido uma sobreposição quase completa com valores individuais encontrados em homens mais jovens. Isto foi confirmado pela análise farmacocinética populacional dos dados das fase 2 e 3. Vesomni[®] pode ser usado em pacientes idosos.

Insuficiência Renal

Vesomni[®]

Vesomni[®] pode ser usado em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, mas deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave.

A farmacocinética do Vesomni[®] não foi estudada em pacientes com insuficiência renal.

As afirmações a seguir refletem as informações disponíveis sobre os componentes individuais em termos de insuficiência renal.

Solifenacina

A AUC e a $C_{máx}$ de solifenacina em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada não foram significativamente diferentes das encontradas em voluntários saudáveis. Em pacientes

com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina ≤ 30 mL/min), a exposição à solifenacina foi significativamente maior que nos controles, com o aumento da $C_{\text{máx}}$ de cerca de 30%, AUC superior a 100% e $t_{1/2}$ superior a 60%. Observou-se uma relação estatisticamente significativa entre os *clearances* da creatinina e da solifenacina.

A farmacocinética não foi estudada em pacientes submetidos à hemodiálise.

Tansulosina

A farmacocinética de tansulosina foi comparada em 6 indivíduos com insuficiência renal leve a moderada ($30 \geq \text{CrCl} < 70$ mL/min/1,73 m²) ou moderada a grave (≤ 30 mL/min/1,73 m²) e em 6 indivíduos saudáveis ($\text{CrCl} > 90$ mL/min/1,73 m²). Enquanto observou-se uma alteração da concentração plasmática total de tansulosina como resultado da ligação alterada à glicoproteína ácida- α_1 , a concentração não acoplada (ativa) de cloridrato de tansulosina, bem como o *clearance* intrínseco, manteve-se relativamente constante. Pacientes com doença renal terminal ($\text{CrCl} < 10$ mL/min/1,73 m²) não foram estudados.

Insuficiência hepática

Vesomni®

Vesomni® pode ser usado em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, mas é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

A farmacocinética de Vesomni® não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática. As afirmações a seguir refletem as informações disponíveis sobre os componentes individuais em termos de insuficiência hepática.

Solifenacina

Em pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) a $C_{\text{máx}}$ não foi afetada, a AUC aumentou cerca de 60% e o $t_{1/2}$ dobrou. A farmacocinética da solifenacina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave.

Tansulosina

A farmacocinética da tansulosina foi comparada em oito indivíduos com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) e oito indivíduos saudáveis. Enquanto observou-se uma alteração da concentração plasmática total de tansulosina como resultado da ligação alterada à glicoproteína ácida- α_1 , a concentração de tansulosina não (ativa) não se alterou significativamente, com uma alteração apenas modesta de (32%) no *clearance* intrínseco de tansulosina não ligada. A tansulosina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Vesomni® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes,
- Pacientes submetidos à hemodiálise.
- Pacientes com insuficiência hepática grave.
- Pacientes com insuficiência renal grave, que também são tratados com um inibidor forte de citocromo (CYP) P450 3A4, por exemplo, cetoconazol.
- Pacientes com insuficiência hepática moderada, que também são tratados com um inibidor forte de CYP3A4, por exemplo, cetoconazol.
- Pacientes com condições gastrointestinais graves (incluindo megacólon tóxico), *miastenia gravis* ou glaucoma de ângulo estreito e pacientes sob risco destas condições.
- Pacientes com histórico de hipotensão ortostática.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Vesomni® deve ser usado com cautela em pacientes com:

- insuficiência renal grave,
- risco de retenção urinária,
- transtornos gastrointestinais obstrutivos,
- risco de motilidade gastrointestinal diminuída,
- refluxo gastroesofágico/hérnia de hiato e/ou que estão tomando simultaneamente medicamentos (como os bisfosfonados) que possam causar ou agravar a esofagite,
- neuropatia autonômica.

O paciente deve ser examinado a fim de excluir a presença de outras condições, as quais possam causar sintomas semelhantes à hiperplasia prostática benigna.

Outras causas de micção frequente (insuficiência cardíaca ou doença renal) devem ser avaliadas antes de iniciado o tratamento com Vesomni®. Se houver uma infecção urinária, a terapia antibacteriana adequada deve ser iniciada.

Prolongamento do QT e *Torsades de pointes* foram observados em pacientes com fatores de risco, como intervalo QT longo e hipocalemia pré-existent, que são tratados com succinato de solifenacina.

Foi relatado angioedema com obstrução das vias aéreas em alguns pacientes em uso de cloridrato de tansulosina e succinato de solifenacina. Se ocorrer angioedema, Vesomni® deve ser interrompido e não reiniciado. Devem ser adotadas medidas e/ou terapia apropriadas.

Foi reportada reação anafilática em alguns pacientes tratados com succinato de solifenacina. Em pacientes que desenvolverem reações anafiláticas, Vesomni® deve ser descontinuado e adotadas terapias e/ou medidas adequadas.

Tal como outros antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 , pode ocorrer diminuição da pressão arterial em casos individuais durante o tratamento com tansulosina, resultando em síncope. Pacientes iniciando o tratamento com Vesomni® devem ser advertidos a sentarem-se ou deitarem-se nos primeiros sinais de hipotensão ortostática (tontura, fraqueza) até que os sintomas desapareçam.

A Síndrome intra-operatória da íris frouxa (IFIS, uma variante da síndrome da pupila pequena) foi observada durante a cirurgia de catarata e glaucoma em alguns pacientes usando ou previamente tratados com cloridrato de tansulosina. A IFIS pode aumentar o risco de complicações oculares durante e após a cirurgia. Portanto, não é recomendado o início da terapia com Vesomni® em pacientes para os quais a cirurgia de catarata ou glaucoma está agendada. A interrupção do tratamento com Vesomni® uma a duas semanas antes da cirurgia de catarata ou glaucoma é considerada útil, conforme relatos de casos, mas o benefício da suspensão do tratamento não foi estabelecido. Durante a avaliação pré-operatória, cirurgiões e equipes oftalmológicas devem considerar se pacientes agendados para a cirurgia de catarata ou glaucoma estão sendo ou foram tratados com Vesomni® para assegurar que medidas adequadas serão tomadas para administrar a IFIS durante a cirurgia.

Vesomni® deve ser usado com cuidado em combinação com inibidores fortes e moderados do CYP3A4 (ver seção 6) e não deve ser usado em combinação com inibidores fortes do CYP3A4, por exemplo, cetoconazol, em pacientes que têm o fenótipo metabolizador pobre do CYP2D6 ou que estejam usando inibidores fortes do CYP2D6, por exemplo, paroxetina.

Foram relatados casos de reação alérgica a tansulosina em pacientes com histórico de alergia à sulfonamida. Se um paciente relatar uma experiência anterior de alergia à sulfa, é recomendada aplicação cuidadosa na administração de Vesomni®.

Vesomni® não é recomendado para uso em crianças e adolescentes.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos da Vesomni® sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser informados sobre a possível ocorrência de tonturas, visão turva, fadiga e, raramente, sonolência que pode afetar negativamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

O efeito de Vesomni[®] sobre a fertilidade não foi estabelecido. Estudos em animais com solifenacina ou tansulosina não indicam efeitos nocivos sobre a fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce.

Gravidez e lactação

Vesomni[®] não é indicado para uso em mulheres.

Carcinogênese, Mutagênese e Fototoxicidade

Não foram realizados estudos não clínicos com Vesomni[®]. A solifenacina e a tansulosina foram extensivamente avaliadas individualmente. Dados não clínicos não revelam risco de potencial genotóxico, fototóxico e cancerígeno e não levantam uma preocupação quanto à potencialização ou o sinergismo dos efeitos adversos quando solifenacina e tansulosina são combinadas.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com inibidores de CYP3A4 e CYP2D6

A administração concomitante de solifenacina com cetoconazol (um inibidor forte de CYP3A4) (200 mg/dia) resultou em um aumento de 1,4 e 2,0 vezes na $C_{\text{máx}}$ e AUC da solifenacina, enquanto o cetoconazol na dose de 400 mg/dia resultou em um aumento de 1,5 - e 2,8 vezes na $C_{\text{máx}}$ e AUC de solifenacina.

Administração concomitante de tansulosina com cetoconazol na dose de 400 mg/dia resultou em um aumento de 2,2 e 2,8 vezes na $C_{\text{máx}}$ e AUC de tansulosina, respectivamente.

Como a administração concomitante com fortes inibidores de CYP3A4, tais como cetoconazol, itraconazol, ritonavir e nelfinavir podem levar ao aumento da exposição à solifenacina e à tansulosina, o Vesomni[®] deve ser usado com cuidado em combinação com inibidores fortes de CYP3A4.

O Vesomni[®] não deve ser administrado junto com inibidores fortes de CYP3A4 em pacientes que também têm o fenótipo metabolizador pobre do CYP2D6 ou que já estejam usando fortes inibidores de CYP2D6.

A administração concomitante de Vesomni[®] com verapamil (um inibidor moderado de CYP3A4) resultou em um aumento de aproximadamente 2,2 vezes da $C_{\text{máx}}$ e da área sob a curva (AUC) da tansulosina e um aumento de aproximadamente 1,6 vezes da $C_{\text{máx}}$ e da AUC de solifenacina. O Vesomni[®] deve ser usado com cuidado em combinação com inibidores moderados de CYP3A4.

A administração concomitante de tansulosina com a cimetidina (400 mg a cada 6 horas), inibidor fraco de CYP3A4, resultou em um aumento de 1,44 vezes da AUC da tansulosina, enquanto $C_{\text{máx}}$ não foi significativamente alterada. O Vesomni[®] pode ser usado com inibidores fracos de CYP3A4.

A administração concomitante de tansulosina com a paroxetina (20 mg/dia), um inibidor forte de CYP2D6, resultou em aumento da $C_{\text{máx}}$ e da AUC de tansulosina em 1,3 e 1,6 vezes, respectivamente. Vesomni[®] pode ser usado com inibidores de 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 farmacocinéticas com indutores de CYP3A4 (por exemplo, rifampicina), que podem diminuir a concentração plasmática de solifenacina e de tansulosina.

Outras interações

As afirmações a seguir refletem as informações disponíveis sobre as substâncias ativas individuais.

Solifenacina

- A solifenacina pode reduzir o efeito de medicamentos que estimulam a motilidade do trato gastrointestinal, como a metoclopramida e a cisaprida.
- Estudos *in vitro* com a solifenacina demonstraram que, em concentrações terapêuticas, a solifenacina não inibe CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. Portanto, não se espera que ocorram interações entre a solifenacina e drogas metabolizadas por essas enzimas CYP.
- A ingesta de solifenacina não alterou a farmacocinética de S-varfarina ou R-varfarina ou seu efeito sobre o tempo de protrombina.
- A ingesta de solifenacina não mostrou nenhum efeito sobre a farmacocinética da digoxina.
- Na presença de solifenacina, não ocorreram alterações significativas nas concentrações plasmáticas de contraceptivos orais combinados (etinilestradiol/levogestrel), ambos substratos de CYP3A4.

Tansulosina

- A coadministração com outros antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 pode levar a efeitos hipotensores.
- *In vitro*, a fração livre de tansulosina no plasma humano não foi alterada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, sinvastatina ou varfarina. A tansulosina não altera a fração livre de diazepam, propranolol, triclormetiazida e clormadinona. Diclofenaco e varfarina, contudo, podem aumentar a taxa de eliminação da tansulosina.
- A coadministração com furosemida provoca uma redução nos níveis plasmáticos de tansulosina, mas, como os níveis permanecem dentro da normalidade, o uso simultâneo é aceitável.
- Estudos *in vitro* com tansulosina demonstraram que, em concentrações terapêuticas, a tansulosina não inibe CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. Portanto, não se espera que ocorram interações entre a tansulosina e drogas metabolizadas por essas enzimas CYP.
- Não foram detectadas interações quando a tansulosina foi administrada concomitantemente com atenolol, enalapril, nifedipina ou teofilina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e da umidade.

A validade é de 36 meses após a data de fabricação.

Não use este medicamento após o prazo de validade que consta na caixa. O prazo de validade refere-se ao último dia do mês.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Vesomni[®] 6 mg/0,4 mg são comprimidos redondos, revestidos por película vermelha, marcados com “6/0,4” fornecido em blísteres de alumínio por caixa contendo 10 e 30 comprimidos.

Não descarte qualquer medicamento via esgoto ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como jogar fora medicamentos que você não usa mais. Estas medidas ajudarão a proteger o meio ambiente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Homens adultos, incluindo idosos

Um comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg) uma vez ao dia tomado por via oral, com ou sem alimentos. A dose máxima diária é de um comprimido de Vesomni® (0,4 mg/6 mg).

O comprimido deve ser engolido inteiro, intacto, sem morder ou mastigar. Não esmague o comprimido.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pacientes com insuficiência renal

Não foi estudado o efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética de Vesomni®. No entanto, o efeito sobre a farmacocinética de cada substância ativa é bem conhecido (ver seção 3). Vesomni® pode ser usado em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (*clearance* de creatinina > 30 mL/min). Pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina ≤ 30 mL/min) devem ser tratados com cuidado e a dose diária máxima, nestes pacientes, é um comprimido de Vesomni® 6 mg/0,4 mg (ver seção 5).

Pacientes com insuficiência hepática

Não foi estudado o efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética do Vesomni®. No entanto, o efeito sobre a farmacocinética de cada substância ativa é bem conhecido (ver seção 3). Vesomni® pode ser usado em pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh ≤ 7). Pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh 7-9) devem ser tratados com cautela e a dose máxima diária nesses pacientes é um comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg). Em pacientes com insuficiência hepática grave (escore de Child-Pugh > 9), o uso de Vesomni® é contraindicado (ver seção 4).

Inibidores moderados e fortes do citocromo P450 3A4

A dose máxima diária de Vesomni® deve ser limitada a um comprimido (6 mg/0,4 mg). Vesomni® deve ser usado com cautela em pacientes tratados simultaneamente com inibidores moderados ou fortes de CYP3A4, por exemplo, verapamil, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (ver seção 6).

População pediátrica

Não há nenhuma indicação relevante para o uso de Vesomni® em crianças e adolescentes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Vesomni[®] pode causar efeitos anticolinérgicos indesejáveis, em geral, de gravidade leve a moderada. As reações adversas mais frequentemente relatadas durante os estudos clínicos realizados para o desenvolvimento de Vesomni[®] foram boca seca (9,5%), seguida por constipação (3,2%) e dispepsia (incluindo dor abdominal; 2,4%). Outros efeitos indesejáveis comuns são tonturas (incluindo vertigens; 1,4%), visão turva (1,2%), fadiga (1,2%) e transtorno de ejaculação (incluindo a ejaculação retrógrada; 1,5%). Retenção urinária aguda (0,3%, incomum) foi a reação adversa mais grave observada em estudos clínicos durante o tratamento com Vesomni[®].

Lista tabelada de reações adversas

Na tabela abaixo a coluna da “frequência com Vesomni[®]” reflete as reações adversas aos medicamentos observadas durante os estudos clínicos duplo-cego realizados para o desenvolvimento de Vesomni[®] (com base em relatórios de eventos adversos relacionados ao tratamento, que foram relatados por pelo menos dois pacientes e ocorreram com uma frequência maior do que para o placebo em estudos duplo-cego).

As colunas “frequência com solifenacina” e “frequência com tansulosina” refletem Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) anteriormente reportadas com um dos componentes individuais (tal como apresentado no Resumo das Características do Produto (SmPCs) da solifenacina 5 e 10 mg e da tansulosina 0,4 mg respectivamente) que também podem ocorrer ao se tomar Vesomni[®] (algumas delas não foram observadas durante o programa de desenvolvimento clínico do Vesomni[®]).

A frequência de reações adversas é definida como segue: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Sistema de classe de órgãos (SOC)/Termo Preferido (PT)	Frequência da RAM observada durante o desenvolvimento de Vesomni®	Frequência da RAM observada com as substâncias individuais	
		Solifenacina5 mg e 10 mg#	Tansulosina 0,4 mg#
Infecções e infestações			
Trato urinário inferior		Incomum	
Cistite		Incomum	
Transtornos do sistema imunológico			
Reação anafilática		Desconhecida*	
Metabolismo e transtornos nutricionais			

Sistema de classe de órgãos (SOC)/Termo Preferido (PT)	Frequência da RAM observada durante o desenvolvimento de Vesomni®	Frequência da RAM observada com as substâncias individuais	
		Solifenacina 5 mg e 10 mg [#]	Tansulosina 0,4 mg [#]
Diminuição do apetite		Desconhecida*	
Hipercalcemia		Desconhecida*	
Transtornos psiquiátricos			
Alucinação		Muito rara*	
Estado confusional		Muito rara*	
Delírio		Desconhecida*	
Transtornos do sistema nervoso			
Tonturas	Comum	Rara*	Comum
Sonolência		Incomum	
Disgeusia		Incomum	
Dor de cabeça		Rara*	Incomum
Síncope			Rara
Transtornos oculares			
Visão turva	Comum	Comum	Desconhecida*
Síndrome intraoperatória da íris frouxa (IFIS)			Desconhecida**
Olhos secos		Incomum	
Glaucoma		Desconhecida*	
Deficiência visual			Desconhecida*
Transtornos cardíacos			
Palpitações		Desconhecida*	Incomum
<i>Torsades de pointes</i>		Desconhecida*	
Prolongamento do QT ao eletrocardiograma		Desconhecida*	
Fibrilação atrial		Desconhecida*	Desconhecida*
Arritmia			Desconhecida*
Taquicardia		Desconhecida*	Desconhecida*
Transtornos vasculares			
Hipotensão Ortostática			Incomum
Transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais			
Epistaxe			Desconhecida*
Congestão nasal			Incomum
Rinite			Incomum
Secura nasal		Incomum	
Dispneia			Desconhecida*

Sistema de classe de órgãos (SOC)/Termo Preferido (PT)	Frequência da RAM observada durante o desenvolvimento de Vesomni®	Frequência da RAM observada com as substâncias individuais	
		Solifenacina 5 mg e 10 mg [#]	Tansulosina 0,4 mg [#]
Disfonia		Desconhecida*	
Transtornos gastrointestinais			
Boca seca	Comum	Muito comum	
Dispepsia	Comum	Comum	
Constipação	Comum	Comum	Incomum
Náusea		Comum	Incomum
Dor abdominal		Comum	
Doença do refluxo gastroesofágico		Incomum	
Diarreia			Incomum
Garganta seca		Incomum	
Êmese		Rara*	Incomum
Obstrução do cólon		Rara	
Impactação fecal		Rara	
Íleo		Desconhecida*	
Desconforto abdominal		Desconhecida*	
Transtornos hepatobiliares			
Doença hepática		Desconhecida*	
Teste de função hepática anormal		Desconhecida*	
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo			
Prurido	Incomum	Rara*	Incomum
Pele seca		Incomum	
Erupção cutânea		Rara*	Incomum
Urticária		Muito rara*	Incomum
Angioedema		Muito rara*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson			Muito rara
Eritema multiforme		Muito rara*	Desconhecida*
Dermatite esfoliativa		Desconhecida*	Desconhecida*
Reação de fotossensibilidade			Desconhecida*
Transtornos osteomusculares e do tecido conjuntivo			
Fraqueza muscular		Desconhecida*	
Distúrbios renais e urinários			

Sistema de classe de órgãos (SOC)/Termo Preferido (PT)	Frequência da RAM observada durante o desenvolvimento de Vesomni®	Frequência da RAM observada com as substâncias individuais	
		Solifenacina 5 mg e 10 mg [#]	Tansulosina 0,4 mg [#]
Retenção urinária***	Incomum	Rara	
Dificuldade na micção		Incomum	
Insuficiência renal		Desconhecida*	
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas			
Distúrbios de ejaculação, incluindo ejaculação retrógrada e falha na ejaculação	Comum		Comum
Priapismo			Muito rara
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Fadiga	Comum	Incomum	
Edema periférica		Incomum	
Astenia			Incomum
Desconforto no peito			Desconhecida* [^]

[#]: As RAMs da solifenacina e tansulosina incluídas nesta tabela são as listadas no Resumo das Características do Produto (SmPCs) de ambas as drogas.

*: De relatórios pós-comercialização. Como estes eventos espontaneamente relatados são da experiência pós-comercialização em todo o mundo, a frequência de eventos e o papel da solifenacina ou tansulosina e seu nexo de causalidade não podem ser determinados de forma confiável.

**: De relatórios pós-marketing, observadas durante cirurgias de catarata e glaucoma.

***: Ver seção 5 Advertências e Precauções.

[^]: Desconforto no peito pode ser causado ou associado a outras condições médicas, como condições respiratórias ou doença cardíaca.

Segurança de longo prazo do Vesomni®

O perfil de efeitos indesejáveis associado com tratamento por até um ano foi semelhante àquele observado nos estudos de 12 semanas. O produto é bem tolerado, e nenhuma reação adversa específica foi associada ao uso a longo prazo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Para retenção urinária, consulte a seção 5 Advertências e Precauções.

Idosos

A indicação terapêutica de Vesomni®, sintomas de armazenamento moderados a graves (urgência, frequência de micção aumentada) e sintomas de esvaziamento associados com HBP, é

uma doença que afeta homens idosos. O desenvolvimento clínico de Vesomni® foi realizado em pacientes de 45 a 91 anos de idade, com média de idade de 65 anos. As reações adversas na população idosa foram similares na população mais jovem.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar reações adversas suspeitas, após a autorização do medicamento é importante. Isto permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

A superdosagem com a combinação de solifenacina e tansulosina pode potencialmente resultar em graves efeitos anticolinérgicos mais hipotensão aguda. A dose mais elevada tomada acidentalmente durante um estudo clínico correspondeu a 126 mg de succinato de solifenacina ou 5,6 mg de cloridrato de tansulosina. Esta dose foi bem tolerada, com sintoma de boca seca de intensidade leve por 16 dias sendo o único evento adverso relatado.

Tratamento

Em caso de superdosagem com solifenacina e tansulosina, o paciente deve ser tratado com carvão ativado. A lavagem gástrica é útil se for realizada dentro de 1 hora, mas o vômito não deve ser induzido.

Quanto a outros anticolinérgicos, os sintomas de superdose devido ao componente solifenacina podem ser tratados como segue:

- Graves efeitos anticolinérgicos centrais tais como alucinações ou excitação pronunciada: tratar com fisostigmina ou carbacol.
- Convulsões ou excitação pronunciada: tratamento com benzodiazepinas.
- Insuficiência respiratória: tratar com respiração artificial.
- Taquicardia: Tratar sintomaticamente se necessário. Betabloqueadores devem ser usados com cautela, pois a superdosagem concomitante com tansulosina poderia potencialmente induzir hipotensão arterial grave.
- Retenção urinária: tratar com cateterismo.

Como com outros antimuscarínicos, em caso de superdosagem, deve ser dada especial atenção para pacientes com risco conhecido de prolongamento de QT (ou seja, hipocalemia, bradicardia e administração simultânea dos medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT) e doenças

cardíacas relevantes pré-existent (isto é, isquemia do miocárdio, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva).

A hipotensão aguda, que pode ocorrer após a superdosagem devido ao componente tansulosina, deve ser tratada sintomaticamente. É improvável que a hemodiálise seja de ajuda, pois a tansulosina apresenta forte ligação às proteínas plasmáticas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7717.0005

Farmacêutica Responsável: Sandra Winarski – CRF-SP: 18.496

Produzido por:

Avara Pharmaceutical Technologies, Inc.

Norman

EUA

Importado e Registrado por:

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.

São Paulo, SP, Brasil

CNPJ: 07.768.134/0001-04

Telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800-6007080

E-mail do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): sacbrasil@astellas.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em dd/mm/aaaa.

Vesomni® é uma marca registrada da Astellas Pharma Inc.

OCAS® é uma marca registrada da Astellas Pharma Europe B.V.



CR-08372

CR-08372

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/10/2014	0997193/14-9	10458 – MEDICAMENT O NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/2013	0584260/13-3	1460 - MEDICAMENT O NOVO - Registro de Nova Associação no País	20/10/2014	Aprovação de medicamento novo. Alteração de endereço	VPS e VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada (succinato de solifenacina / cloridrato de tansulosina – 6 mg / 0,4 mg)
			31/10/2014	0997193/14-9	10458 – MEDICAMENT O NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2014	Alteração de endereço		
13/10/2016	2385846/16-0	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Alteração da Razão Social da planta de manufatura responsável pela fabricação do produto: razão social alterada de “Astellas Pharma Technologies Inc.” para “Avara Pharmaceuticals Technologies Inc.”	VPS e VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada (succinato de solifenacina / cloridrato de tansulosina – 6 mg / 0,4 mg)
01/07/2019	0576160/19-3	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização da seção 9 da bula dedicada ao profissional de saúde e seção 8 da	VPS e VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada (succinato de solifenacina /

		Texto de Bula – RDC 60/12					bula dedicada ao paciente		cloridrato de tansulosina – 6 mg / 0,4 mg)
19/04/2021	1490443/21-8	10451-MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: 9	VPS	Comprimidos revestidos de liberação prolongada (succinato de solifenacina / cloridrato de tansulosina – 6 mg / 0,4 mg)
25/08/2023	0900984/23-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: 9, Dizeres Legais VP: 8, Dizeres Legais	VPS e VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada (succinato de solifenacina / cloridrato de tansulosina – 6 mg / 0,4 mg)
17/12/2025	–	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: Composição VP: Composição	VPS e VP	Comprimidos revestidos de liberação prolongada (succinato de solifenacina / cloridrato de tansulosina – 6 mg / 0,4 mg)