

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ОМАРЕНС ДУАЛ

Торговое название препарата: Омаренс Дуал

Действующие вещества (МНН): солифенацин, тамсулозин

Лекарственная форма: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Одна таблетка содержит:

активные вещества: солифенацина сукцинат 6 мг, тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг;

вспомогательные вещества:

слой тамсулозина гидрохлорида: целлюлоза микрокристаллическая, вода очищенная*, полиэтиленоксид 7 000 000, магния стеарат;

слой солифенацина сукцината:

целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, этанол (96%)*, кремний коллоидный безводный, натрия кроскармеллоза, железа оксид красный (Е 172), магния стеарат;

оболочка:

Опадрай® 03F250016 красный: гипромеллоза, железа оксид красный (Е 172), макрогол, титана диоксид (Е 171), вода очищенная*.

*В процессе производства вода очищенная и этанол с концентрацией 96% испаряются.

Описание: круглой формы двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета (около 9 мм), с надписью «Т7S» на одной стороне и гладкие с другой.

Фармакотерапевтическая группа: Средство для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Код АТХ: G04CA53

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Омаренс Дуал представляет собой комбинированный препарат в виде таблеток с фиксированной дозой, содержащий два активных вещества: солифенацин и тамсулозин. Оба эти препарата обладают независимыми и взаимодополняющим механизмом действия при лечении симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, обусловленных ДГПЖ с симптомами наполнения.

Солифенацин является конкурентным и селективным антагонистом мускариновых рецепторов и не имеет соответствующего сродства к различным другим тестированным рецепторам, ферментам и ионным каналам. Солифенацин обладает самым высоким сродством к мускариновым М3 рецепторам и меньшим сродством к мускариновым М1- и М2-рецепторам.

Тамсулозин является антагонистом альфа-адренорецептора (АР). Он избирательно и конкурентно связывается с постсинаптическими альфа1-АР, в частности с подтипами альфа1А и альфа1D, и является сильным антагонистом в тканях нижних мочевыводящих путей.

Фармакодинамические эффекты

Таблетки Омаренс Дуал состоят из двух активных веществ с независимым и взаимодополняющим действием для лечения симптомов наполнения мочевого пузыря (СНМП), вызванных ДГПЖ:

солифенацин облегчает, связанные с не-нейронально высвобождаемым ацетилхолином, активирующим М3-рецепторы в мочевом пузыре. Не-нейронально высвобождаемый ацетилхолин сенситизирует уротелиальную сенсорную функцию и проявляется в неотложных позывах к мочеиспусканию и повышенной частоте мочеиспускания.

Тамсулозин улучшает симптомы мочеиспускания (увеличивает максимальную скорость потока мочи), уменьшая обструкцию путем расслабления гладких мышц предстательной железы, шейки мочевого пузыря и уретры. Он также улучшает симптомы наполнения.

Клиническая эффективность и безопасность

В базовом исследовании 3-й фазы у пациентов с СНМП, вызванной ДГПЖ с (обструктивными) симптомами мочеиспускания, была продемонстрирована эффективность по меньшей мере со следующим уровнем (раздражающих) симптомов наполнения: ≥ 8 мочеиспусканий/24 часа и ≥ 2 эпизода неотложных позывов к мочеиспусканию/24 часа.

В сравнении с плацебо, солифенацин+тамсулозин продемонстрировал, статистически более значимое улучшение от начальной точки исследования до конца исследования по двум группам основных результатов, по общему показателю Международной системы оценки заболеваний предстательной железы (IPSS) и общему показателю неотложных позывов к мочеиспусканию и частоте мочеиспускания, а также по результатам второстепенных показателей неотложных позывов к мочеиспусканию и частоте мочеиспускания, среднему объему мочи за одно мочеиспускание, ночным позывам, промежуточному показателю мочеиспускания по IPSS, промежуточному показателю наполнения по IPSS, качеству жизни (КЖ) по IPSS, показателю беспокойства по Опроснику оценки выраженности гиперактивности МП и показателю качества жизни, обусловленному состоянием здоровья по Опроснику оценки выраженности гиперактивности МП, включая все промежуточные показатели (преодоление, беспокойство, сон и социальный показатель). По суммарному показателю неотложных позывов и частоте, а также частоте мочеиспускания, среднему объему мочи за одно мочеиспускание и промежуточному показателю наполнения по IPSS солифенацин+тамсулозин показал существенное улучшение в сравнении с тамсулозином ОКАС. По данным Опросника оценки выраженности гиперактивности МП, включающем все промежуточные показатели, это сопровождалось значительным улучшением общего показателя КЖ по IPSS и КЖ, обусловленного состоянием здоровья. Кроме того, как и ожидалось, солифенацин+тамсулозин не уступал тамсулозину ОКАС по общему показателю IPSS ($p < 0,001$).

Фармакокинетика

Нижеприведенная информация представляет фармакокинетические параметры после многократного приема солифенацина+тамсулозина (6 мг/0,4 мг). Исследование относительной биодоступности при многократном приеме показало, что прием солифенацина+тамсулозина (6 мг/0,4 мг) приводит к воздействию, сопоставимому с одновременным приемом отдельных таблеток солифенацина и тамсулозина ОКАС в той же дозировке.

Абсорбция

После многократного приема солифенацина+тамсулозина (6 мг/0,4 мг), время достижения максимальной концентрации t_{max} для солифенацина варьировало от 4,27 до 4,76 ч в разных исследованиях; t_{max} для тамсулозина варьировало от 3,47 до 5,65 ч. Соответствующие значения C_{max} для солифенацина варьировало от 26,5 до 32,0 нг/мл, тогда как значения C_{max} для тамсулозина варьировало от 6,56 до 13,3 нг/мл. Значения AUC для солифенацина варьировало от 528 до 601 нг·ч/мл, а для тамсулозина — от 97,1 до 222 нг·ч/мл. Абсолютная биодоступность солифенацина составляет приблизительно 90%, тогда, как по оценкам, тамсулозин всасывается на 70–79%.

Распределение

Проводилось исследование влияния пищи на однократную дозу при приеме солифенацина+тамсулозина (6 мг/0,4 мг) натощак, после низкокалорийного завтрака

пониженной жирности и после высококалорийного завтрака повышенной жирности. После приема высококалорийного завтрака повышенной жирности наблюдалось 54%-е увеличение C_{max} для компонента тамсулозина по сравнению с приемом натощак, в то время как AUC увеличилась на 33%. Низкокалорийный завтрак пониженной жирности не оказал влияния на фармакокинетику тамсулозина. На фармакокинетику компонента солифенацина не оказал влияния ни низкокалорийный завтрак пониженной жирности, ни высококалорийный завтрак повышенной жирности.

Биотрансформация

Одновременный прием солифенацина и тамсулозина ОКАС приводил к увеличению C_{max} в 1,9 раза и к увеличению AUC тамсулозина в 1,24 раза по сравнению с AUC таблеток тамсулозина ОКАС, принимаемых при монотерапии. Не отмечено никаких признаков влияния тамсулозина на фармакокинетику солифенацина.

Элиминация

После однократного приема солифенацина+тамсулозина (6 мг/0,4 мг), $t_{1/2}$ солифенацина варьировало от 49,5 до 53,0 часа, а тамсулозина — от 12,8 до 14,0 часа.

Линейность (нелинейность).

При многократном приеме верапамила 240 мг 1 раз в сутки с одновременным приемом солифенацина+тамсулозина (6мг/0,4 мг), наблюдалось увеличение C_{max} на 60% и увеличение AUC на 63% для солифенацина, тогда как для тамсулозина наблюдалось увеличение C_{max} на 115% и AUC на 122%. Эти изменения в C_{max} и AUC не считаются клинически значимыми.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость.

Популяционный фармакокинетический анализ данных исследования 3-й фазы показал, что межиндивидуальная фармакокинетическая вариабельность тамсулозина была связана с различиями в возрасте, росте и концентрациях α_1 кислого гликопротеина в плазме. Увеличение возраста и повышение концентрации α_1 кислого гликопротеина было связано с увеличением AUC, в то время как увеличение роста было связано с уменьшением AUC. Те же факторы привели к аналогичным изменениям в фармакокинетике солифенацина. Кроме того, повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы было связано с более высокими значениями AUC. Эти изменения в AUC не считаются клинически значимыми. Информация об отдельных активных веществах, применяемых в качестве монопрепаратов, дополняет данные о фармакокинетических свойствах солифенацина+тамсулозина (6 мг/0,4 мг).

Солифенацин

Абсорбция

Для таблеток солифенацина t_{max} не зависит от дозы и происходит через 3–8 часов после многократного приема препарата. Значения C_{max} и AUC повышаются пропорционально дозе от 5 до 40 мг. Абсолютная биодоступность составляет примерно 90%.

Распределение

Кажущийся объем распределения солифенацина после внутривенного введения составляет приблизительно 600 л. Примерно 98% солифенацина связывается с белками плазмы, в основном с α_1 -кислым гликопротеином.

Биотрансформация

Солифенацин медленно метаболизируется с низким эффектом первого прохождения. Солифенацин в значительной степени метаболизируется в печени, преимущественно изоферментом CYP3A4. Однако существуют альтернативные метаболические пути, которые могут способствовать метаболизму солифенацина. Системный клиренс солифенацина составляет около 9,5 л/ч. После перорального приема препарата в плазме, помимо солифенацина, были идентифицированы один фармакологически активный (4R-гидроксисолифенацин) и три неактивных (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-гидроксил-N-оксид солифенацина) метаболита.

Элиминация

После однократного приема 10 мг [14C-меченого] солифенацина около 70% радиоактивности было обнаружено в моче и 23% в кале в течение 26 дней. В моче примерно 11% радиоактивности обнаружено в виде неизмененного активного вещества; около 18% в виде метаболита N-оксида, 9% в виде метаболита 4R-гидрокси-N-оксида и 8% в виде метаболита 4R-гидрокси (активный метаболит).

Тамсулозин

Абсорбция

Для тамсулозина OKAS t_{max} происходит через 4–6 часов после многократного приема в дозировке 0,4 мг/день. Значения C_{max} и AUC повышаются пропорционально дозе от 0,4 мг до 1,2 мг. Абсолютная биодоступность составляет примерно 57%.

Распределение

Объем распределения тамсулозина после внутривенного введения составляет около 16 л. Примерно 99% тамсулозина связывается с белками плазмы, в основном с α_1 -кислым гликопротеином.

Биотрансформация

Тамсулозин медленно метаболизируется с низким эффектом первого прохождения. Тамсулозин в значительной степени метаболизируется в печени, преимущественно изоферментами CYP3A4 и CYP2D6. Общий клиренс тамсулозина составляет около 2,9 л/ч. Большая часть тамсулозина присутствует в плазме крови в форме неизмененного активного вещества. Ни один из метаболитов не является более активным, чем исходное вещество.

Элиминация

После однократного приема 0,2 мг [14C-меченого] тамсулозина через 1 неделю примерно 76% радиоактивности было выделено с мочой и 21% с калом. В моче приблизительно 9% радиоактивности было обнаружено в виде неизмененного тамсулозина; около 16% в виде сульфата о-деэтилированного тамсулозина и 8% в виде о-этоксифенокси уксусной кислоты.

Особенности у отдельных категорий пациентов

Пациенты пожилого возраста

В клинических фармакологических и биофармацевтических исследованиях возраст испытуемых варьировался от 19 до 79 лет. После применения солифенацина+тамсулозина (6 мг/0,4 мг), самые высокие показатели концентрации отмечались у пожилых пациентов, хотя по отдельным показателям, наблюдалось почти полное совпадение с более молодыми пациентами. Это подтвердилось результатами популяционного фармакокинетического анализа 2-й и 3-й фаз. Допускается прием солифенацина+тамсулозина (6 мг/0,4 мг) пациентами пожилого возраста.

Нарушение функции почек

Солифенацин+тамсулозин (6 мг/0,4 мг) могут принимать пациенты с легким и умеренно выраженным нарушением функции почек, но пациентам с тяжелой формой нарушения функции почек препарат следует принимать с осторожностью.

Не изучали фармакокинетику солифенацина+тамсулозина (6 мг/0,4 мг) у пациентов с нарушением функции почек.

Следующие данные отражают имеющуюся информацию по отдельным компонентам при нарушении функции почек.

Солифенацин

AUC и C_{max} солифенацина у пациентов с легким и умеренно выраженным нарушением функции почек существенно не отличалось от таковых у здоровых добровольцев. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренсом креатинина ≤ 30 мл/мин), действие солифенацина было значительно сильнее, чем у пациентов контрольной группы, при этом показатель C_{max} увеличивался примерно на 30%, AUC более чем на 100%, а $t_{1/2}$ более чем на 60%. Наблюдалась статистически значимая взаимосвязь между клиренсом креатинина и клиренсом солифенацина.

Фармакокинетику у пациентов, получающих гемодиализ, не изучали.

Тамсулозин

Было проведено сравнение фармакокинетики тамсулозина у 6 пациентов с легкой и умеренно выраженной формой почечной недостаточности ($30 \leq$ клиренс креатинина <70 мл/мин/1,73 м²) или тяжелой формой (<30 мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточности и у 6 здоровых пациентов (клиренс креатинина >90 мл/мин/1,73 м²). Хотя наблюдалось изменение общей концентрации тамсулозина в плазме крови в результате изменения связывания с $\alpha 1$ -кислым гликопротеином, несвязанная (активная) концентрация тамсулозина гидрохлорида, а также собственный клиренс оставались относительно неизменными. Пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренсом креатинина <10 мл/мин/1,73 м²) не изучали.

Нарушение функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой и умеренно выраженной степени можно принимать солифенацин+тамсулозин (6 мг/0,4 мг), но препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Фармакокинетику солифенацина+тамсулозин (6 мг/0,4 мг) не изучали у пациентов с нарушением функции печени.

Следующие данные отражают имеющуюся информацию по отдельным компонентам при нарушении функции печени.

Солифенацин

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (показатель по классификации Чайлда — Пью от 7 до 9) величина St_{max} не менялась, AUC увеличивалась на 60%, а $t_{1/2}$ удваивалось. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью фармакокинетику солифенацина не изучали.

Тамсулозин

Фармакокинетику тамсулозина сравнивали у 8 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (показатель по классификации Чайлда — Пью от 7 до 9) и у 8 здоровых пациентов. Хотя в результате изменения связывания с $\alpha 1$ -кислым гликопротеином, наблюдалось изменение общей концентрации тамсулозина в плазме крови, несвязанная (активная) концентрация тамсулозина существенно не менялась, наблюдалось лишь умеренное (32%) изменение собственного клиренса несвязанного тамсулозина. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью тамсулозин не изучали.

Показания к применению

Лекарственный препарат показан к применению у взрослых:

- для лечения от умеренных до тяжелых симптомов наполнения (острый позыв к мочеиспусканию, повышенная частота мочеиспускания) и симптомов мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) у мужчин, которые не реагируют надлежащим образом на лечение монотерапией.

Способ применения и дозы

Взрослые мужчины, включая пожилых

Одна таблетка Омаренс Дуал (6 мг/0,4 мг) принимается один раз в день перорально, независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза — одна таблетка Омаренс Дуал (6 мг/0,4 мг).

Метод и путь введения

Для приема внутрь. Таблетку необходимо проглотить целиком, не раскусывая, не разжевывая и не раздавливая.

Длительность лечения

Длительность лечения определяется лечащим врачом.

Побочные действия

Солифинацина сукцинат/тамсулозина гидрохлорид

Часто

- головокружение, утомляемость;
- нечеткость зрения;
- сухость во рту, диспепсия, запор;
- нарушения эякуляции, включая ретроградную эякуляцию и расстройство эякуляции.

Нечасто

- зуд;
- задержка мочеиспускания.

Солифенацин 5 мг и 10 мг

Очень часто

- сухость во рту.

Часто

- нечеткость зрения;
- диспепсия, запор, тошнота, боли в животе.

Нечасто

- инфекция мочевыводящих путей, цистит, затрудненное мочеиспускание;
- сонливость, дисгевзия, утомляемость, периферический отек;
- сухость глаз, сухость слизистой носа, сухость кожи;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сухость в горле.

Редко

- головокружение, головная боль;
- рвота, кишечная непроходимость, фекалома, задержка мочеиспускания;
- зуд, сыпь.

Очень редко

- галлюцинации, спутанное сознание;
- крапивница, ангионевротический отек, многоформная эритема.

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- анафилактическая реакция, эксфолиативный дерматит;
- снижение аппетита, гиперкалиемия;
- бред, мышечная слабость;
- глаукома;
- ощущение сердцебиения, желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT на электрокардиограмме, мерцательная аритмия, тахикардия;
- дисфония;
- илеус, дискомфорт в животе, заболевания печени, нарушение функции печени;
- почечная недостаточность.

Тамсулозин 0,4 мг

Часто

- головокружение;
- нарушения эякуляции, включая ретроградную эякуляцию и расстройство эякуляции.

Нечасто

- головная боль, ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, астения, ринит;
- запор, тошнота, диарея, рвота;
- зуд, сыпь, крапивница.

Редко

- обморочное состояние;
- ангионевротический отек.

Очень редко

- синдром Стивенса-Джонсона;
- приапизм.

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- нечеткость зрения, интраоперационный синдром дряблой радужки, нарушения зрения;
- мерцательная аритмия, аритмия, тахикардия;
- одышка, носовое кровотечение;
- многоформная эритема, эксфолиативный дерматит.

Противопоказания

- пациенты с гиперчувствительностью к действующему (-ым) веществу (-ам) или к любому из вспомогательных веществ;
- пациенты, получающие гемодиализ;
- пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью;
- пациенты с тяжелой формой почечной недостаточности, которые также принимают сильный ингибитор цитохрома P450 (CYP) 3A4, например, кетоконазол;
- пациенты с умеренной формой нарушения функции печени, которые также принимают сильный ингибитор CYP3A4, например, кетоконазол;
- пациенты с тяжелыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта (включая токсический мегаколон), миастенией гравис или узкоугольной глаукомой, а также пациенты с риском развития указанных заболеваний;
- пациенты с ортостатической гипотензией в анамнезе;
- дети и подростки в возрасте до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

Одновременный прием любых лекарственных препаратов с антихолинэргическими свойствами может привести к более выраженному терапевтическому действию и нежелательным эффектам. После прекращения лечения препаратом Омаренс Дуал, необходимо подождать примерно одну неделю, прежде чем начинать лечение любым антихолинэргическим препаратом. Терапевтический эффект солифенацина может быть уменьшен при одновременном применении агонистов холинэргических рецепторов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Так как одновременное применение с такими препаратами как, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир и итраконазол, может привести к усилению воздействия как солифенацина, так и тамсулозина, в случае назначения такой комбинации, Омаренс Дуал необходимо с осторожностью.

При одновременном применении Омаренс Дуал с верапамилом, возможно усиление действия тамсулозина, поэтому необходима осторожность при применении такой комбинации.

Одновременное применение тамсулозина с циметидином не вызывало усиления действия тамсулозина, поэтому допускается одновременный прием Омаренс Дуал в данной комбинации.

Одновременное применение тамсулозина с пароксетином не вызывало усиления действия тамсулозина, поэтому допускается одновременный прием Омаренс Дуал в данной комбинации.

Возможны лекарственные взаимодействия с другими препаратами (например, рифампицином), которые могут снижать в плазме концентрацию (ослаблять действие) солифенацина и тамсулозина.

Другие виды взаимодействия

Солифенацин

- Солифенацин может снижать действие лекарственных препаратов, которые стимулируют моторику желудочно-кишечного тракта, таких как метоклопрамид и цизаприд.
- Исследования солифенацина в условиях *in-vitro* показали, что при терапевтических концентрациях солифенацин не ингибирует CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Следовательно, между солифенацином и лекарственными препаратами,

метаболизирuемыми этими ферментами CYP, не ожидается никаких взаимодействий.

- Прием солифенацина не изменял действие R-варфарина или S-варфарина или их влияние на протромбиновое время.

- Прием солифенацина не оказывал влияния на действие дигоксина.

Тамсулозин

- Одновременное назначение других $\alpha 1$ -адреноблокаторов может привести к выраженному снижению артериального давления.

- Исследования показали отсутствие влияния на действие тамсулозина при применении диазепама, пропранолола, трихлорметиазида, хлормадинона, амитриптилина, диклофенака, глибенкламида, симвастатина или варфарина. Тамсулозин не влияет на действие диазепама, пропранолола, трихлорметиазида или хлормадинона. Однако диклофенак и варфарин могут увеличивать скорость выведения тамсулозина.

- Одновременный прием фуросемида приводит к снижению уровня тамсулозина в плазме, но поскольку уровень остается в пределах нормального диапазона, одновременное применение допустимо.

- Исследования тамсулозина в условиях *in-vitro* показали, что при терапевтических концентрациях тамсулозин не ингибирует CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Следовательно, не ожидается никаких взаимодействий между тамсулозином и лекарственными препаратами, метаболизирuемыми этими ферментами CYP.

- При одновременном применении тамсулозина вместе с атенололом, эналаприлом или теофиллином взаимодействий не отмечалось.

Особые указания

Пациенты с печеночной недостаточностью: влияние нарушения функции печени на действие Омаренс Дуал не изучали. Однако влияние каждого отдельного активного вещества хорошо известно. При легкой степени нарушения функции печени, препарат Омаренс Дуал принимать можно. При умеренно выраженных нарушениях функции печени, препарат необходимо принимать с осторожностью, максимальная суточная доза в таких случаях - одна таблетка Омаренс Дуал (6 мг/0,4 мг). Препарат Омаренс Дуал противопоказан при тяжелом нарушении функции печени.

Пациенты с почечной недостаточностью: влияние нарушения функции почек на действие Омаренс Дуал не изучали. Однако влияние каждого отдельного активного вещества хорошо известно. При легком или умеренно выраженном нарушении функции почек Омаренс Дуал принимать можно. При тяжелой форме нарушения функции почек, препарат необходимо принимать с осторожностью, максимальная суточная доза для этих пациентов - одна таблетка Омаренс Дуал.

Одновременное применение с некоторыми лекарственными препаратами:

С осторожностью следует принимать Омаренс Дуал одновременно с такими препаратами, как верапамил, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, итраконазол. В таких случаях максимальная суточная доза Омаренс Дуал (6 мг/0,4 мг) - 1 таблетка.

Омаренс Дуал следует с осторожностью применять при лечении пациентов со следующими расстройствами:

- почечная недостаточность
- риск развития задержки мочеиспускания
- заболевания с нарушением проходимости желудочно-кишечного тракта
- риск снижения моторики желудочно-кишечного тракта
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы/гастроэзофагеальный рефлюкс и (или) при одновременном применении таких лекарственных средств, как бисфосфонаты, которые могут вызывать или обострять эзофагит
- вегетативная невропатия.

Пациента необходимо обследовать, чтобы исключить наличие других заболеваний, которые могут вызывать симптомы, аналогичные симптомам доброкачественной

гиперплазии простаты.

До начала лечения препаратом Омаренс Дуал необходимо выявить возможные другие причины частого мочеиспускания (сердечная недостаточность или заболевание почек). При наличии воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, необходимо начать соответствующую антибактериальную терапию. У пациентов с такими факторами риска, как уже имеющийся синдром удлинения интервала QT и снижение уровня калия в крови, в период лечения наблюдалось удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия типа «пируэт».

У некоторых пациентов, принимающих солифенацина сукцинат и тамсулозин, сообщалось о развитии ангионевротического отека с нарушением проходимости дыхательных путей. При развитии ангионевротического отека необходимо прекратить прием Омаренс Дуал и больше его не возобновлять. Следует провести соответствующую терапию и (или) принять надлежащие меры.

При лечении тамсулозином, как и при применении других α_1 -адреноблокаторов в отдельных случаях может наблюдаться снижение артериального давления, которое иногда способно приводить к обморочному состоянию. Пациентов, начинающих лечение препаратом Омаренс Дуал, следует предупредить о том, что при первых признаках выраженного снижения артериального давления при принятии вертикального положения (головокружение, слабость) необходимо сесть или лечь и не вставать, пока симптомы не исчезнут.

У некоторых пациентов, принимающих или ранее принимавших тамсулозина гидрохлорид, во время оперативного вмешательства по поводу катаракты и глаукомы отмечалось развитие интраоперационного синдрома дряблой радужки (вариант синдрома узкого зрачка). Во время операции или в послеоперационном периоде, интраоперационный синдром дряблой радужки может повысить риск осложнений со стороны глаз, поэтому не рекомендуется начинать терапию Омаренс Дуал у пациентов, которым запланировано оперативное лечение катаракты или глаукомы. По некоторым данным, считается полезным отмена терапии Омаренс Дуал за 1–2 недели до операции по поводу катаракты или глаукомы, но окончательная польза от отмены терапии не установлена. Во время предоперационного обследования пациентов, хирург и врач-офтальмолог должны учитывать, принимает или принимал ли пациент, которому запланирована операция по поводу катаракты или глаукомы, Омаренс Дуал, чтобы обеспечить необходимые меры контроля возможного развития во время операции интраоперационного синдрома дряблой радужки.

Из-за возможных лекарственных взаимодействий, Омаренс Дуал не следует применять в комбинации с такими препаратами, как кетоконазол или пароксетин.

Применение в педиатрии

Препарат Омаренс Дуал не применяется для лечения детей и подростков.

Применение при беременности и в период лактации

Результаты исследований солифенацина или тамсулозина на животных не указывают на вредное воздействие на возможность развития беременности и раннее эмбриональное развитие плода.

В краткосрочных и длительных клинических исследованиях с тамсулозином наблюдались нарушения эякуляции. Сообщалось о случаях нарушения эякуляции, ретроградной эякуляции и нарушения эякуляции в пострегистрационном периоде. Омаренс Дуал не показан для применения у женщин.

Фертильность

Влияние Омаренс Дуал на способность иметь детей не установлено.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Исследования влияния Омаренс Дуал на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились, но пациентов необходимо проинформировать о возможном развитии головокружения, нечеткости зрения, усталости

и в редких случаях, сонливости, что может негативно повлиять на способность управлять транспортным средством или при использовании механизмов.

Передозировка

Симптомы: Передозировка при применении комбинации солифенацина и тамсулозина может потенциально привести к тяжелому антихолинергическому эффекту с развитием острой артериальной гипотензии. Высокие дозы, принятые случайно во время проведения клинических исследований, соответствовали 126 мг солифенацина сукцината и 5,6 мг гидрохлорида тамсулозина. Эти дозы хорошо переносились, при приеме в течение 16 дней лечения сообщалось об умеренной сухости слизистой оболочки ротовой полости.

Лечение: В случае передозировки препарата солифенацина и тамсулозина пациенту следует принять активированный уголь. Может быть эффективным промывание желудка в течение первого часа после приема препарата, однако не следует вызывать рвоту.

Симптомы передозировки солифенацина, как и других антихолинергических лекарственных средств, можно устранить следующим образом:

тяжелое антихолинергическое влияние на ЦНС, галлюцинации или другие выраженные нарушения: лечение с применением физостигмина или карбахола;

судороги или выраженная возбудимость: лечение с применением бензодиазепинов;

дыхательная недостаточность: лечение с применением ИВЛ;

тахикардия: симптоматическое лечение, при необходимости; блокаторы β -адренорецепторов следует применять с осторожностью, поскольку сопутствующая передозировка тамсулозином потенциально может вызвать тяжелую гипотензию; задержка мочеиспускания: катетеризация.

Как и в случае применения других антимускариновых средств, в случае передозировки особое внимание следует уделять пациентам с установленным риском развития пролонгации интервала Q-T (например, с гипокалиемией, брадикардией и одновременным применением лекарственных средств, которые могут удлинять интервал Q-T) и соответствующих ранее существовавших сердечных заболеваний (например, ишемия миокарда, аритмия, сердечная недостаточность). При острой гипотензии, которая возможна при передозировке тамсулозина, требуется симптоматическое лечение. Поскольку тамсулозин очень хорошо связывается с белками в плазме крови, гемодиализ малоэффективен.

Форма выпуска

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой oPA-Al-PVC.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец торговой марки и регистрационного удостоверения
SPEY MEDICAL Ltd., Лондон, Великобритания

Производитель

SYNTHON HISPANIA S.L., Барселона, Испания

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственного средства и ответственной за цифровую идентификацию на территории Республики Узбекистан:

ООО «Ameliya Pharm Service»

Республика Узбекистан, 100052, г. Ташкент, ул. Аккурган, 1.

Тел.: +998 78 150 50 81, +99878 150 50 82;

E-mail: ameliyapharm@gmail.com

Состав:

Одна таблетка содержит:

активные вещества: солифенандин сульфид 6 мг, тамсулозин гидрохлорид 0,4 мг.

вспомогательные вещества:

для производства 1000 таблеток: поливинилпирролидон микрокристаллическая, вода очищенная, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат,

для производства 1000 таблеток:

поливинилпирролидон микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, этиловый спирт (96%)*, крахмал коллоидный безводный, натрия крахмалгликолат, желтый оксид железа (Е 172), магния стеарат,

для производства:

Омекс® 1000 100 крахмал, гидрофосфат, желтый оксид железа (Е 172), микрокристаллическая целлюлоза, вода очищенная*

*В процессе производства вода очищенная в объеме с концентрацией 96% испаряется.

Омекс® 1000 100 крахмал, гидрофосфат, желтый оксид железа (Е 172), микрокристаллическая целлюлоза, вода очищенная*

Фармакотерапевтическая группа: Средство для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Код АТХ: G04CA53

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Омекс® Дуал представляет собой комбинированный препарат в виде таблеток с фиксированной дозой, содержащий два активных вещества: солифенандин и тамсулозин. Оба эти препарата обладают независимыми и взаимодополняющими механизмом действия при лечении симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, обусловленных ДГПЖ с симптомами наполнения.

Солифенандин является конкурентным и селективным антагонистом мускариновых рецепторов и не имеет сходства с остальными препаратами к различным другим тестируемым рецепторам, ферментам и ионным каналам. Солифенандин обладает низким уровнем связывания с мускариновыми M3 рецепторами и низким уровнем связывания с мускариновыми M1- и M2-рецепторами.

Тамсулозин является антагонистом альфа-адренорецептора (AR). Он селективно и конкурентно связывается с постсинаптическими альфа-1R, в частности с альфа-1A и альфа-1D, и является сильным антагонистом в нижних мочевыводящих путях.

Фармакодинамические эффекты

Таблетки Омекс® Дуал состоят из двух активных веществ с независимыми и взаимодополняющими действием для лечения симптомов наполнения мочевого пузыря (НИМ/П), вызванных ДГПЖ.

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ОМАРЕНС ДУАЛ

Препаратнинг савдо номи: Омаренс Дуал

Таъсир этувчи моддалар (ХПН): солифенацин, тамсулозин

Дори шакли: ажралиб чиқиши модификацияланган, плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Бир таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол моддадар: 6 мг солифенацин сукцинати, 0,4 мг тамсулозин гидрохлориди;

ёрдамчи моддалар:

тамсулозин гидрохлориди қатлами: микрокристалл целлюлоза, тозаланган сув*, полиэтиленоксид 7 000 000, магний стеарати;

солифенацин сукцинати қатлами:

микрокристалл целлюлоза, кальций гидрофосфати, этанол (96%)*, сувсиз коллоидли кремний, натрий кроскармеллозаси, қизил темир оксиди (Е 172), магний стеарати;

қобиги:

Опадрай® 03F250016 қизил: гипромеллоза, қизил темир оксиди (Е 172), макрогол, титан диоксиди (Е 171), тозаланган сув*.

*Ишлаб чиқариш жараёнида сув ва 96% концентрацияли этанол буғланиб кетадиг ва яқуний маҳсулотда мавжуд бўлмайди.

Таърифи: думалоқ шаклли, икки томонлама қаварик, қизил рангли плёнка қобик билан қопланган (9 мм атрофида), бир томонида "Т7S" ёзуви ва иккинчи томони силлиқ бўлган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Простата безининг хавфсиз гиперплазиясини даволаш учун восита.

АТХ коди: G04CA53

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Таъсир механизми

Омаренс Дуал ўрнатилган доза билан, таркибида иккита фаол модда сақлайди: солифенацин ва тамсулозин бўлган, таблетка кўринишидаги мажмуавий препаратдир. Икки препарат ҳам ПБХГ туфайли вужудга келган пастки сийдик чиқариш йўлларидаги симптомларни даволашда мустақил ва ўзаро тўлдирувчи таъсир механизмга эга.

Солифенацин мускаринли рецепторларнинг рақобатли ва селектив ингибитори ҳисобланади ва бошқа турли синалган рецепторларга, ферментларга ва ион каналларига тегишли ўхшашлиги йўқ. Солифенацин мускаринли М3 рецепторларга нисбатан энг юқори ўхшашликка ва мускаринли М1- ва М2 рецепторларга нисбатан камроқ ўхшашликка эга.

Тамсулозин альфа-адренорецепторнинг (АР) антагонисти ҳисобланади. У постсинаптик альфа1-АР, хусусан альфа 1А ва альфа1D кичик турлари билан танлаб ва рақобатли боғланади, ва пастки сийдик чиқариш йўлларидаги кучли антагонист ҳисобланади.

Фармакодинамик таъсирлари

Омаренс Дуал таблеткалари ПБХГ туфайли вужудга келган қовуқ тўлдирилиши симптомларини даволашга мўлжалланган мустақил ва ўзаро тўлдирувчи таъсирга эга бўлган иккита фаол моддадан иборат:

солифенацин қовуқда М3-рецепторларни фаоллаштирувчи, нонейронал ацетилхолин билан

боғлиқ енгиллаштиради. Нонейронал ажралиб чиққадиган ацетилхолин уротелиал сенсорли функцияни барқарорлаштиради ва шошилиш сийдик чақаришда ва сийдик чиқаришнинг юқори тез-тезлигида намоиш бўлади.

Тамсулозин простата бези, сийдик қопини бўйни ва уретранинг силлиқ мушакларини бўшаштириш йўли билан обструкцияни камайтириб, сийдик чиқариш симптомларини яхшилади (сийдик оқимининг максимал тезлигини оширади). У шунингдек, тўлдирилиш симптомларини яхшилади.

Клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги

3-фазанинг базавий тадқиқотида сийдик чиқариш (обструктив) симптомлари билан ПБХГ туфайли вужудга келган ПСЙС бўлган пациентларда тўлдирилиш симптомларининг камида қуйидаги даражаси (кўзгатувчи) билан самарадорлигини намоиш этилган: ≥ 8 сийиш/24 соат ва $\geq$ шошилиш сийдик чақаришнинг 2 эпизоди/24 соат.

Плацебога қараганда солифенацин+тамсулозин асосий натижаларнинг иккита гуруҳи бўйича, простата бези касалликларини халқаро баҳолаш тизимининг (IPSS) умумий кўрсаткичи бўйича ва шошилиш сийдик чақаришнинг умумий кўрсаткичи ва сийиш тез-тезлиги бўйича, ҳамда шошилиш сийдик чақаришнинг иккиламчи кўрсаткичларининг натижалари ва сийиш тез-тезлиги бўйича, бир сийишда сийдикнинг ўртача ҳажми, тунги чақирувлар бўйича, IPSS бўйича сийдик чиқаришнинг оралиқ кўрсаткичи, IPSS бўйича тўлдирилишнинг оралиқ кўрсаткичи, IPSS бўйича турмуш сифати (ТС), қовуқ гиперфаоллиги ифодаланишини баҳолаш сўровномаси ва оралиқ кўрсаткичларни (енгиш, хавотир, уйқу ва ижтимоий кўрсаткич) қамраб олган қовуқ гиперфаоллиги ифодаланишини баҳолаш сўровномаси туфайли вужудга келган турмуш сифати кўрсаткичи бўйича солифенацин+тамсулозин тадқиқотнинг бошланғич нуқтасидан охиригача статистик янада аҳамиятли яхшиланишни намоиш қилди. Шошилиш чақирувлар ва тез-тезлигининг суммар кўрсаткичи ҳамда сийиш тез-тезлиги, бир сийишда ўртача сийдик ҳажми ва IPSS бўйича тўлдирилишнинг оралиқ кўрсаткичи бўйича солифенацин+тамсулозин тамсулозин ОКАС га қараганда аҳамиятли яхшиланишни кўрсатган. Барча оралиқ кўрсаткичларни қамраб олган қовуқ гиперфаоллиги ифодаланишини баҳолаш сўровномасининг маълумотларига кўра, бу IPSS бўйича ТС ва соғлиқ ҳолатидан келиб чиққан ТС умумий кўрсаткичининг аҳамиятли яхшиланиши билан кузатилган. Бундан ташқари, кутилганидек, IPSS умумий кўрсаткичи бўйича солифенацин+тамсулозин тамсулозин ОКАС дан ортда қолмаган ($p < 0,001$).

Фармакокинетикаси

Қуйида келтирилган ахборот солифенацин+тамсулозин (6 мг/0,4 мг) кўп маротаба қабул қилингандан кейинги фармакокинетик параметрларни ифода этади. Кўп маротаба қабул қилинганда нисбий биокираолишлигининг тадқиқоти солифенацин+тамсулозинни (6 мг/0,4 мг) қабул қилиш худди шу дозада солифенацин ва тамсулозин ОКАС алоҳида таблеткаларини бир вақтда қабул қилишга қиёсланадиган таъсирга олиб келишини кўрсатган.

Сўрилиши

Солифенацин+тамсулозин (6 мг/0,4 мг) кўп маротаба қабул қилингандан кейин солифенацин учун t_{max} максимал концентрациясига эришиш вақти турли тадқиқотларда 4,27 дан 4,76 соатгача бўлган; тамсулозин учун t_{max} 3,47 дан 5,65 соатгача ўзгариб турган. Тегишли C_{max} қийматлари солифенацин учун 26,5 дан 32,0 нг/мл гача ўзгариб турган, шу ўринда тамсулозин учун C_{max} қийматлари 6,56 дан 13,3 нг/мл гача ўзгариб турган. AUC қийматлари солифенацин учун 528 дан 601 нг·ч/мл гача, тамсулозин учун эса — 97,1 дан 222 нг·ч/мл гача ўзгариб турган. Солифенациннинг мутлоқ биокираолишлиги тахминан 90%ни ташкил қилади, шу ўринда, баҳолашларга кўра, тамсулозин 70-79%га сўрилади.

Тақсимланиши

Солифенацин+тамсулозин (6 мг/0,4 мг) оч қоринга, ёғ таркиби паст бўлган паст калорияли нонуштадан кейин ва ёғ таркиби юқори бўлган юқори калорияли нонуштадан кейин қабул қилинганда, овқатни бир марталик дозага бўлган таъсири ўрганилган. Ёғ таркиби юқори

бўлган юқори калорияли овқат қабул қилинганда оч қоринга қабул қилинишига қараганда тамсулозин компоненти учун C_{max} нинг 54%-ли ошиши кузатилган, шу ўринда AUC 33% га ошган. Ёғ таркиби паст бўлган паст калорияли нонушта тамсулозиннинг фармакокинетикасига таъсир кўрсатмаган. Солифенацин компонентининг фармакокинетикасига ёғ таркиби паст бўлган паст калорияли нонушта ҳам, ёғ таркиби юқори бўлган юқори калорияли нонушта ҳам таъсир кўрсатмаган.

Биотрансформацияси

Солифенацин ва тамсулозин ОКАС ни бир вақтда қабул қилиниши монотерапияда қабул қилинадиган тамсулозин ОКАС таблеткаларининг AUC ига қараганда тамсулозин C_{max} ини 1,9 баробарга ошишига ва AUC ини 1,24 баробарга олиб келган. Солифенацин фармакокинетикасига тамсулозин таъсир қилишининг ҳеч қандай белгилари қайд этилмаган.

Чиқарилиши

Солифенацин+тамсулозин (6мг/0,4 мг) бир марта қабул қилингандан кейин, солифенацин $t_{1/2}$ си 49,5 дан 53,0 соатгача, тамсулозинники эса — 12,8 дан 14,0 соатгача ўзгариб турган. Пропорционаллик (нопропорционаллик).

Кунига 1 марта 240 мг верапамил бир вақтда солифенацин+тамсулозин (6 мг/0,4 мг) билан бирга қабул қилинганда, солифенацин учун C_{max} ни 60% га ошиши ва AUC ни 63% га ошиши кузатилган, шу ўринда тамсулозин учун C_{max} ни 115%га ва AUC ни 122% га ошиши кузатилган. C_{max} ва AUC нинг ушбу ўзгаришлари клиник аҳамиятли ҳисобланмайди.

Фармакокинетик-фармакодинамик қарамлиги.

3-фаза тадқиқоти маълумотларининг популяцион фармакокинетик таҳлилини кўрсатишича, тамсулозиннинг индивидуал аро фармакокинетик ўзгарувчанлиги ёшдаги, бўйдаги ва плазмада α_1 нордон гликопротеин концентрацияларидаги фарқларга боғлиқ бўлган. Ёшнинг ошиши ва α_1 нордон гликопротеин концентрациясини ошиши AUC нинг ошишига боғлиқ бўлган, шу ўринда бўйнинг ўсиши AUC нинг пасайишига боғлиқ бўлган. Худди шу омиллар солифенацин фармакокинетикасида ҳам шунга ўхшаш ўзгаришларга олиб келган. Бундан ташқари, гамма-глутамилтранспептидаза даражасини ошиши AUC нинг янада юқори қийматларига боғлиқ бўлган. AUC даги ушбу ўзгаришлар клиник аҳамиятли ҳисобланмайди.

Монопрепаратлар сифатида қўлланиладиган алоҳида фаол моддалар тўғрисидаги ахборот солифенацин+тамсулозиннинг (6 мг/0,4 мг) фармакокинетик хусусиятлари тўғрисидаги маълумотларни тўлдиради.

Солифенацин

Сўрилиши

Солифенацин таблеткалари учун t_{max} дозага боғлиқ бўлмайди ва препарат кўп маротаба қабул қилингандан кейин 3-8 соатдан сўнг содир бўлади. C_{max} ва AUC қийматлари дозага мутаносиб равишда 5 дан 40 мг гача ошади. Мутлоқ биокираолишлиги тахминан 90% ни ташкил қилади.

Тақсимланиши

Вена ичига юборилгандан сўнг солифенациннинг зохирий тақсимланиш ҳажми тахминан 600 л ни ташкил этади. Тахминан 98% солифенацин плазма оксиллари, асосан α_1 -нордон гликопротеин билан боғланади.

Биотрансформацияси

Солифенацин биринчи чиқишда паст самара билан секин метаболизмга учрайди. Солифенацин жигарда, асосан CYP3A4 изоферменти билан аҳамиятли даражада метаболизмга учрайди. Бироқ, солифенацин метаболизмга ёрдам берувчи муқобил метаболит йўллар мавжуд. Солифенациннинг тизимли клиренси тахминан 9,5 л/с ни ташкил қилади. Препарат перорал қабул қилингандан кейин плазмада, солифенациндан ташқари, битта фармакологик фаол (4R-гидроксисолифенацин) ва учта нофаол (солифенацин N-глюкурониди, N-оксиди ва 4R-гидроксил-N-оксиди) метаболит аниқланган.

Чиқарилиши

10 мг [14C-нишонли] солифенацинбир марта қабул қилингандан кейин 26 кун давомида сийдикда тахминан 70% ва ахлатда 23% радиоактивлик аниқланган. Сийдикда тахминан 11% радиоактивлик ўзгармас фаол модда кўринишида аниқланган; тахминан 18% N-оксид метаболити кўринишида, 9% 4R-гидрокси-N-оксид метаболити кўринишида ва 8% 4R-гидрокси (фаол метаболит) кўринишида.

Тамсулозин

Сўрилиши

Тамсулозин ОКАС учун t_{max} 0,4 мг/кун дозада кўп мартаба қабул қилингандан кейин 4-6 соат ўтиб содир бўлади. C_{max} ва AUC қийматлари дозага мутаносиб равишда 0,4 дан 1,2 мг гача ошади. Мутлоқ биокираолишлиги тахминан 57% ни ташкил қилади.

Тақсимланиши

Вена ичига юборилгандан сўнг тамсулозиннинг тақсимланиш ҳажми тахминан 16 л ни ташкил этади. Тахминан 99% тамсулозин плазма оксиллари, асосан α 1-нордон гликопротеин билан боғланади.

Биотрансформацияси

Тамсулозин биринчи чиқишда паст самара билан секин метаболизмга учрайди. Тамсулозин жигарда, асосан CYP3A4 ва CYP2D6 изоферментлари билан аҳамиятли даражада метаболизмга учрайди. Тамсулозиннинг умумий клиренси тахминан 2,9 л/с ни ташкил қилади. Тамсулозиннинг кўпроқ қисми қон плазмасида ўзгармас фаол модда шаклида туради. Дастлабки моддага қараганда метаболитларнинг ҳеч бири янада фаол ҳисобланмайди.

Чиқарилиши

0,2 мг [14C-нишонланган] тамсулозин бир марта қабул қилингандан сўнг 1 ҳафтадан кейин радиоактивликнинг 76% сийдик билан ва 21% ахлат билан чиқарилган. Сийдикда радиоактивликнинг тахминан 9% ўзгармас тамсулозин кўринишида; қарийиб 16% о-деэтилланган тамсулозин сульфати кўринишида ва 8% кусус кислотасининг о-этоксифенокси кўринишида аниқланган.

Алоҳида тоифадаги пациентларда хусусиятлари

Кекса ёшдаги пациентлар

Клиник фармакологик ва биофармацевтик тадқиқотларда синалганларнинг ёши 19 дан 79 гача бўлган. Солифенацин+тамсулозин (6 мг/0,4 мг) қабул қилингандан кейин концентрациянинг энг юқори кўрсаткичлари кекса ёшли пациентларда кузатилган, лекин алоҳида кўрсаткичлар бўйича ёш пациентлар билан деярли тўлиқ мос келиши кузатилган. Бу 2-чи ва 3-чи фаза популяцион фармакокинетик таҳлили натижалари билан тасдиқланган. Солифенацин+тамсулозинни (6 мг/0,4 мг) кекса ёшдаги пациентлар қабул қилиши мумкин.

Бўйрак функциясининг бузилиши

Солифенацин+тамсулозинни (6 мг/0,4 мг) бўйрак функциясининг бузилиши енгил ва мўътадил кўринишда бўлган пациентлар қабул қилиши мумкин, лекин бўйрак функциясининг бузилиши оғир шаклда бўлган пациентлар препаратни эҳтиёткорлик билан қабул қилишлари лозим.

Солифенацин+тамсулозин (6 мг/0,4 мг) фармакокинетикаси бўйрак функциясининг бузилиши бўлган пациентларда ўрганилмаган.

Бўйрак функциясининг бузилишида қуйидаги маълумотлар алоҳида компонентлар бўйича мавжуд ахборотни акс эттиради.

Солифенацин

Бўйрак функциясининг бузилиши енгил ва мўътадил намойишда бўлган пациентларда солифенациннинг AUC ва C_{max} и соғлом кўнгиллиларникидан фарқ қилмаган. Оғир бўйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда (креатинин клиренси ≤ 30 мл/минут) назорат гуруҳидаги пациентларга қараганда солифенациннинг таъсири анча кучли бўлган, шу ўринда C_{max} кўрсаткичи тахминан 30% га, AUC 100%дан ортиғига, $t_{1/2}$ эса 60% дан ортиғига ошиб кетган. Креатинин клиренси ва солифенацин клиренси орасида статик

аҳамиятли ўзаро алоқа кузатилган.

Гемодиализ олувчи пациентларда фармакокинетикаси ўрганилмаган.

Тамсулозин

Буйрак етишмовчилигининг энгил ва мўтадил яққол ифодаланган шакли бўлган ($30 \leq$ креатинин клиренси < 70 мл/минут/ $1,73 \text{ м}^2$) ёки оғир шакли бўлган (< 30 мл/минут/ $1,73 \text{ м}^2$) 6 нафар пациентларда ва соғлом бўлган 6 нафар пациентларда (креатинин клиренси > 90 мл/минут/ $1,73 \text{ м}^2$) тамсулозин фармакокинетикасининг қиёси ўтказилган. $\alpha 1$ -нордон гликопротеин билан боғланишининг ўзгариши натижасида қон плазмасида тамсулозин умумий концентрациясининг ўзгариши кузатилган бўлса ҳам, тамсулозин гидрохлориднинг боғланмаган (фаол) концентрацияси ҳамда шахсий клиренси нисбатан ўзгаришсиз қолган. Буйрак етишмовчилиги терминал босқичда бўлган пациентлар (креатинин клиренси < 10 мл/минут/ $1,73 \text{ м}^2$) ўрганилмаган.

Жигар функциясининг бузилиши

Жигар етишмовчилиги энгил ва мўтадил бўлган пациентлар солифенацин+тамсулозинни (6 мг/0,4 мг) қабул қилишлари мумкин, лекин оғир жигар етишмовчилиги бўлган пациентларга препаратни қабул қилиш мумкин эмас.

Жигар функциясининг бузилиши бўлган пациентларда солифенацин+тамсулозин (6 мг/0,4 мг) фармакокинетикаси ўрганилмаган.

Жигар функциясининг бузилишида қуйидаги маълумотлар алоҳида компонентлар бўйича мавжуд ахборотни акс эттиради.

Солифенацин

Жигар етишмовчилиги мўтадил бўлган пациентларда (Чайлд—Пью таснифи бўйича кўрсаткичи 7 дан 9 гача) Стах қиймати ўзгармаган, AUC 60% га ошган, $t_{1/2}$ эса икки баробарга ошган. Оғир жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда солифенациннинг фармакокинетикаси ўрганилмаган.

Тамсулозин

Тамсулозиннинг фармакокинетикаси мўтадил жигар етишмовчилиги бўлган 8 нафар пациентларда (Чайлд-Пью таснифи бўйича 7 дан 9 гача) ва 8 нафар соғлом пациентларда таққосланган. $\alpha 1$ -нордон гликопротеин билан боғланишининг ўзгариши натижасида қон плазмасида тамсулозин умумий концентрациясининг ўзгариши кузатилган бўлса ҳам, тамсулозиннинг боғланмаган концентрацияси аҳамиятли ўзгармаган, фақатгина боғланмаган тамсулозин шахсий клиренсининг мўтадил (32%) ўзгариши кузатилган. Оғир жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда тамсулозин ўрганилмаган.

Қўлланилиши

Дори препарати катта ёшлиларда қўлланилади:

- монотерапия билан даволашга лозим тарзда жавоб бермайдиган тўлдирилишнинг мўтадилдан оғиргача бўлган симптомларини (сийишга ўткир чакирув, юқори тез-тезликда сийиш) ва эркакларда простата безининг хавфсиз гиперплазияси (ПБХГ) билан боғлиқ бўлган сийиш симптомларини даволашда қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Катта ёшли, жумладан кекса ёшли эркаклар

Омаренс Дуал (6 мг/0,4 мг) битта таблеткаси овқат қабул қилишдан қатъи назар перорал равишда кунига бир марта қабул қилинади. Максимал кунлик дозаси - Омаренс Дуал (6 мг/0,4 мг) битта таблеткаси.

Юборилиш усули ва йўли

Ичга қабул қилиш учун. Таблеткани тишламасдан, чайнамасдан ва эзмасдан бутунлигича ютиш зарур.

Даволаш давомийлиги

Даволаш давомийлигини даволовчи шифокор томонидан белгиланади.

Ножўя таъсирлари

Солифинацин сукцинати/тамсулозин гидрохлориди

Тез-тез

- бош айланиши, чарчоқлик;
- хира кўриш;
- оғиз куриши, диспепсия, қабзият;
- эякуляцияни жумладан, ретроград эякуляцияни бузилиши ва эякуляцияни издан чиқиши.

Тез-тез эмас

- қичишиш;
- пешоб чиқарилишини тутилиши.

Солифенацин 5 мг ва 10 мг

Жуда тез-тез

- оғиз куриши.

Тез-тез

- хира кўриш;
- диспепсия, қабзият, кўнгил айнаши, қорин оғриши.

Тез-тез эмас

- сийдик чиқариш йўллари инфекцияси, цистит, сийиш қийинлашиши;
- уйқучанлик, дисгевзия, чарчоқлик, периферик шиш;
- кўзларнинг куриши, бурун шиллик қаватининг куриши, терининг куриши;
- гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги, томоқ куриши.

Кам ҳолларда

- бош айланиши, бош оғриғи;
- қусиш, ичакларнинг беркилиб қолиши, фекалома, сийдик тутилиши;
- қичишиш, тошма.

Жуда кам ҳолларда

- галлюцинациялар, онг чалкашлиги;
- эшакеми, ангионевротик шиш, кўп шаклли эритема.

Номаълум (мавжуд маълумотлар асосида аниқлаб бўлмади)

- анафилактик реакция, эксфолиатив дерматит;
- иштаха пасайиши, гиперкалиемиа;
- алахсираш, мушаклар ҳолсизлиги;
- глаукома;
- юрак уриши ҳисси, "пируэт" туридаги қоринчали тахикардия, электрокардиограммада QT оралиғини узайиши, милтилловчи аритмия, тахикардия;
- дисфония;
- илеус, қориндаги дискомфорт, жигар касалликлари, жигар фаолиятини бузилиши;
- буйрак етишмовчилиги.

Тамсулозин 0,4 мг

Тез-тез

- бош айланиши;
- эякуляцияни жумладан, ретроград эякуляцияни бузилиши ва эякуляцияни издан чиқиши.

Тез-тез эмас

- бош оғриғи, юрак уриши ҳисси, ортостатик гипотензия, астения, ринит;
- қабзият, кўнгил айнаши, диарея, қусиш;
- қичишиш, тошма, эшакеми.

Кам ҳолларда

- хушдан кетиш ҳолати;
- ангионевротик шиш.

Жуда кам ҳолларда

- Стивенс-Джонсон синдроми;

- приапизм.

Номаълум (мавжуд маълумотлар асосида аниқлаб бўлмайди)

- хира кўриш, бўшашган рангдор парданинг интраоперацион синдроми, кўриш қобилиятини бузилиши;
- милтилловчи аритмия, аритмия, тахикардия;
- ҳансираш, бурундан қон кетиши;
- кўп шакли эритема, эксфолиатив дерматит.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- таъсир этувчи модда(лар)га ёки ҳар қандай ёрдамчи моддага ўта юқори сезувчанлиги бўлган пациентлар;
- гемодиализ олаётган пациентлар;
- оғир жигар етишмовчилиги бўлган пациентлар;
- буйрак етишмовчилигининг оғир шакли бўлган ҳамда шунингдек, P450 (CYP) 3A4 цитохроми кучли ингибиторини, масалан, кетоконазолни қабул қиладиган пациентлар;
- жигар функцияси бузилишининг мўтадил шакли бўлган ҳамда шунингдек, CYP3A4 кучли ингибиторини, масалан, кетоконазолни қабул қиладиган пациентлар;
- меъда-ичак йўллариининг оғир касалликлари (жумладан, токсик мегаколон), гравис миастенияси ёки тор бурчакли глаукомаси бўлган пациентлар ҳамда кўрсатилган касалликларнинг ривожланиш хавфи бўлган пациентлар;
- анамнезда ортостатик гипотензияси бўлган пациентлар;
- 18 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирларда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Антихолинергик хусусиятлари бўлган ҳар қандай дори воситаларни бир вақтда қабул қилиш янада яққол намоёишли терапевтик таъсирга ва ножўя самараларга олиб келиши мумкин. Омаренс Дуал препарати билан даволаш тўхтатилгандан кейин ҳар қандай антихолинергик препарат билан даволашни бошлашдан олдин тахминан бир ҳафта кутиб туриш зарур. Холинергик рецепторлар агонистлари билан бир вақтнинг ўзида қабул қилинишида солифенациннинг терапевтик самараси пасайиши мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири

Кетоконазол, ритонавир, нелфинавир ва итраконазол каби препаратлар билан бир вақтда қўлланилиши солифенацинни ҳам, тамсулозинни ҳам таъсирини кучайишига олиб келиши мумкинлиги туфайли, бундай мажмуа буюрилган тақдирда, Омаренс Дуални эҳтиёткорлик билан қўллаш зарур.

Омаренс Дуал верапамил билан бир вақтда қўлланилганда тамсулозиннинг таъсири кучайиши мумкин, шунинг учун бундай мажмуани қўлашда эҳтиёт бўлиш зарур.

Тамсулозинни циметадин билан бир вақтда қўлланилиши тамсулозин таъсирини кучайишига олиб келмаган, шунинг учун мазкур мажмуада Омаренс Дуални бир вақтда қўллашга рухсат этилади.

Тамсулозинни пароксетин билан бир вақтда қўлланилиши тамсулозин таъсирини кучайишига олиб келмаган, шунинг учун мазкур мажмуада Омаренс Дуални бир вақтда қўллашга рухсат этилади.

Плазмада солифенацин ва тамсулозин концентрациясини пасайтириши (таъсирини бўшаштириши) мумкин бўлган бошқа препаратлар (масалан, рифампицин) билан ўзаро дорили таъсир қилиши мумкин.

Ўзаро таъсирларнинг бошқа кўринишлари

Солифенацин

- Солифенацин меъда-ичак йўллари моторикасини рағбатлантирувчи метоклопрамид ва цизаприд каби дори препаратларининг таъсирини пасайтириши мумкин.
- Солифенациннинг *in-vitro* шароитлардаги тадқиқотлари терапевтик концентрацияларда солифенацин CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ёки 3A4 ни ингибиция

қилмаслигини кўрсатди. Демак, солифенацин ва ушбу СYP ферментлари томонидан метаболизмга учрайдиган дори препаратлари ўртасида ҳеч қандай ўзаро таъсир кутилмайди.

- Солифенацинни қабул қилиш R-варфарин ёки S-варфариннинг таъсирини ёки уларнинг протромбин вақтга бўлган таъсирини ўзгартирмаган.

- Солифенацинни қабул қилиш дигоксиннинг таъсирига таъсир кўрсатмаган.

Тамсулозин

- Бошқа α 1-адреноблокаторларни бир вақтда буюрилиши артериал босимнинг яққол пасайишига олиб келиши мумкин.

- Тадқиқотлар диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастатин ёки варфарин қўлланилишида тамсулозин таъсирига таъсир йўқлигини кўрсатди. Тамсулозин диазепам, пропранолол, трихлорметиазид ёки хлормадионнинг таъсирига таъсир кўрсатмайди. Бироқ диклофенак ва варфарин тамсулозиннинг чиқарилиш тезлигини ошириши мумкин.

- Бир вақтда фуросемидни қабул қилиш плазмада тамсулозин даражасини пасайишига олиб келади, лекин даражаси меъёрий диапазон чегараларига қолганлиги сабабли, бир вақтда қўлланилишига йўл қўйилади.

- Тамсулозиннинг *in-vitro* шароитлардаги тадқиқотлари терапевтик концентрацияларда тамсулозин CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ёки 3A4 ни ингибция қилмаслигини кўрсатди. Демак, тамсулозин ва ушбу СYP ферментлари томонидан метаболизмга учрайдиган дори препаратларининг ўртасида ҳеч қандай ўзаро таъсири кутилмайди.

- Тамсулозин атенолол аналаприл ёки теofilлин билан бир вақтда қўлланилганда ўзаро таъсири қайд этилмаган.

Махсус кўрсатмалар

Жигар етишмовчилиги бўлган пациентлар: Омаренс Дуалнинг таъсирига жигар функцияси бузилишининг таъсири ўрганилмаган. Бироқ, ҳар бир алоҳида фаол модданинг таъсири жуда яхши маълум. Жигар функциясининг бузилиши енгил даражада бўлганда Омаренс Дуал препаратини қабул қилиш мумкин. Жигар функциясининг мўътадил намойишли бузилишида препаратни эҳтиёткорлик билан қабул қилиш зарур, бундай ҳолатларда максимал кунлик дозаси - Омаренс Дуал (6 мг/0,4 мг) битта таблеткаси. Жигар функциясининг оғир бузилишида Омаренс Дуал препаратини қўллаш мумкин эмас.

Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар: Омаренс Дуалнинг таъсирига буйрак функцияси бузилишининг таъсири ўрганилмаган. Бироқ, ҳар бир алоҳида фаол модданинг таъсири жуда яхши маълум. Буйрак функциясининг бузилиши енгил ва мўътадил намойишли бўлганда Омаренс Дуал препаратини қабул қилиш мумкин. Буйрак функциясининг бузилиши оғир шаклда бўлганда препаратни эҳтиёткорлик билан қабул қилиш зарур, бундай пациентлар учун максимал кунлик дозаси - Омаренс Дуал битта таблеткаси.

Айрим дори препаратлари билан бир вақтда қўлланилиши:

Омаренс Дуал препаратини верапамил, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, итраконазол каби препаратлар билан эҳтиёткорликда қабул қилиш лозим. Бундай ҳолатларда Омаренс Дуалнинг (6 мг/0,4 мг) максимал кунлик дозаси - 1 таблетка.

Қуйидаги касалликлари бўлган пациентларни даволашда Омаренс Дуални эҳтиёткорлик билан қўллаш лозим:

- буйрак етишмовчилиги

- сийдик тутилиши ривожланиши хавфи

- меъда-ичак йўллари ўтказилишини бузилиши билан касалликлар

- меъда-ичак йўллари моторикаси пасайиши хавфи

- диафрагма қизилўнгач тешиги чурраси/гастроэзофагеал рефлюкс ва (ёки) эзофагитни келтириб чиқариши ёки кучайтириши мумкин бўлган бисфосфонатлар каби дори воситалари билан бир вақтда қўлланилганда

- вегетатив невропатия.

Простатанинг хавфсиз гиперплазияси симптомларига ўхшаш симптомларни чақириши мумкин бўлган бошқа касалликлар борлигини истисно қилиш учун пациентни текширувдан ўтказиш зарур.

Омаренс Дуал препарати билан даволашни бошлашдан олдин тез-тез сийишнинг эҳтимолли бошқа сабабларини аниқлаш зарур (юрак етишмовчилиги ёки буйрак касалликлари). Сийдик йўллариининг яллиғланиш касалликлари борлигида тегишли антибактериал даволашни бошлаш зарур. QT оралиғини узайиши ва қонда калий даражасини пасайиши синдромлари каби хавф омиллари бўлган пациентларда даволаш даврида QT оралиғини узайиши ва "пируэт" каби қоринчали тахикардия кузатилган.

Солифенацин сукцинати ва тамсулозинни қабул қилаётган айрим пациентларда нафас йўллари ўтказувчанлигини бузилиши билан ангионевротик шиш ривожланиши ҳақида хабар берилган. Ангионевротик шиш ривожланган тақдирда Омаренс Дуални қабул қилишни тўхтатиб, уни қайта тикламаслик зарур. Тегишли даволашни ўтказиш ва (ёки) зарур чораларни кўриш лозим.

Тамсулозин билан даволашда, бошқа $\alpha 1$ -адреноблокаторларни қўллашдаги каби, алоҳида ҳолатларда артериал босимнинг пасайиши кузатилиши мумкин, у баъзида хушдан кетиш ҳолатига олиб келиши мумкин. Омаренс Дуал препарати билан даволашни бошлаётган пациентларни вертикал ҳолатда бўлганда артериал босим яққол пасайишининг биринчи симптомларида (бош айланиши, ҳолсизлик) ўтириш ёки ётиш кераклиги ва симптомлар йўқолиб кетмагунча турмаслик ҳақида огоҳлантириш керак.

Тамсулозин гидрохлоридини қабул қилаётган ёки олдин қабул қилган айрим пациентларда катаракта ёки глаукома сабабли жарроҳлик аралашувида бўшашган рангдор парданинг интраоперацион синдроми ривожланиши қайд этилган (тор қорачиғ синдроминанги варианты). Жарроҳлик пайтида ёки жарроҳликдан кейинги даврда бўшашган рангдор парданинг интраоперацион синдроми кўзлар томонидан асоратлар хавфини ошириши мумкин, шунинг учун катаракта ёки глаукомани жарроҳлик орқали даволаш режалаштирилган пациентларда Омаренс Дуал билан даволашни бошлаш тавсия этилмайди. Айрим маълумотларга кўра, катаракта ёки глаукома юзасидан жарроҳликдан 1-2 ҳафта олдин Омаренс Дуал билан даволашни бекор қилиш фойдали деб ҳисобланади, лекин даволашни бекор қилишдан якуний фойдаси аниқланмаган. Пациентларни жарроҳликдан олдин текшириш вақтида жарроҳ ва офтальмолог-шифокор жарроҳлик пайтида бўшашган рангдор парданинг интраоперацион синдроми ривожланиши эҳтимолини назорат қилишга зарур чораларни таъминлаш учун, катаракта ёки глаукома юзасидан жарроҳлик режалаштирилган пациент Омаренс Дуални қабул қилишини ёки қабул қилганлигини ҳисобга олишлари керак.

Эҳтимолли, дорили таъсири туфайли Омаренс Дуални кетоконазол ёки пароксетин каби препаратлар билан мажмуада қўлламаслик лозим.

Педиатрияда қўлланилиши

Омаренс Дуал препарати болалар ва ўсмирларни даволашда қўлланилмайди

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши

Ҳайвонларда ўтказилган солифенацин ёки тамсулозин тадқиқотларининг натижалари ҳомиладорлик ривожланиши мумкинлигига ва ҳомиланинг эрта эмбрионал ривожланишига зарарли таъсирини кўрсатмайди.

Тамсулозин билан қисқа муддатли ва узоқ клиник тадқиқотларида эякуляциянинг бузилиши кузатилган. Эякуляция бузилиши, ретроград эякуляция ва пострегистратсион даврда эякуляцияни бузилиши ҳақида хабар берилган. Омаренс Дуал аёлларда қўлланилмайди.

Фертилик

Омаренс Дуалнинг бола бўлиши қобилятига бўлган таъсири аниқланмаган.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилятига таъсири

Транспорт воситаларини бошқариш ёки механизмлар билан ишлаш қобилятига Омаренс

Дуал таъсирининг тадқиқотлари ўтказилмаган, лекин пациентларни бош айланиши, хира кўриш, чарчоқлик ва камдан-кам ҳолларда уйқучанлик ривожланиши мумкинлиги ҳақида огоҳлантириш зарур, булар транспорт воситасини бошқаришда ёки механизмларни ишлатишда салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлари: Солифенацин ва тамсулозиннинг мажмуасини қўллашда дозани ошириб юбориш ўткир артериал гипотензия ривожланиши билан кучли антихолинергик таъсирга олиб келиши мумкин. Клиник тадқиқотлар пайтида тасодифан қабул қилинган юқори дозалар 126 мг солифенацин сукцинат ва 5,6 мг тамсулозин гидрохлоридига тўғри келган. Бу дозалар яхши кўтарилган, 16 кунлик даволаш давомида оғиз бўшлиғининг шиллик қаватининг ўртача қуруқлиги қайд этилган.

Даволаш: Солифенацин ва тамсулозин дозасини ошириб юборилганда, бемор фаол кўмирни қабул қилиши лозим.

Бошқа антихолинергик дори воситалр каби, солифенациннинг дозаси ошириб юборилганинг асоратлари қўйидагича даволаш мумкин:

Марказий нерв тизимида кучли антихолинергик таъсир, галлюцинациялар ёки бошқа оғир касалликлар: физостигмин ёки карбахол билан даволаш;

Тиришишлар ёки яққол таъсирчанлик: бензодиазепинлар билан даволаш;

Нафас етишмовчилиги: СУВ билан даволаш;

Тахикардия: зарур бўлганда, симптоматик даволаш; β -адренорецепторлар блокаторларини эҳтиёткорлик билан қўллаш зарур, чунки бир вақтдаги тамсулозин дозасининг ошириб юборилиши оғир гипотензияга олиб келиши мумкин.

Сийдикни ушланиб қолиши: катетеризация.

Бошқа антимускари воситалар билан қўлланилганидаги каби, доза ошириб юборилганида, Q-T интервалининг пролонгацияси пайдо бўлиши хавфи аниқланган беморларга алоҳида этибор қаратиш лозим (масалан, гипокалиемия, брадикардия, Q-T интервалини узайтирадиган дориларни бир вақтда қўллаш) ва олдиндан мавжуд бўлган юрак касалликлари. (масалан, миокард ишемияси, аритмия, юрак етишмовчилиги). Тамсулозин билан доза ошириб юборилишидаги ўткир гипотензияда, симптоматик даволаш керак. Тамсулозин оксиллар билан жуда яхши боғланилганлиги сабабли, гемодиализ кам самарали.

Чиқарилиш шакли

10 таблеткадан oPA-Al-PVC алюмин фольгали контурли уяли ўрамда.

3 та контур уяли ўрамдан тиббиётда қўлланилишига доир давлат ва рус тиллардаги йўриқнома билан бирга картон қутига жойлаштирилади.

Сақлаш шароитлари

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, ёруғликдан ҳимояланган жойда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин!

Яроқлилик муддати

2 йил.

Яроқлилик муддати ўтгандан сўнг қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Савдо белгиси ва рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномасининг эгаси

SPEY MEDICAL Ltd., Лондон, Буюк Британия

Ишлаб чиқарувчи

SYNTHON HISPANIA S.L., Барселона, Испания

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ва рақамли идентификацияга масъул ташкилот номи ва манзили:

"Ameliya Pharm Service" МЧЖ

Ўзбекистон Республикаси, 100052, Тошкент ш., Оққўрғон кўч., 1.

Тел.: +998 78 150 50 81, +99878 150 50 82;

E-mail: ameliyapharm@gmail.com