RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Volutsa 6 mg/0.4 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene uno strato di 6 mg di solifenacina succinato, equivalenti a 4,5 mg di solifenacina base e uno strato di 0,4 mg di tamsulosina cloridrato, equivalenti a 0,37 mg di tamsulosina base.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato

Ogni compressa è rotonda, con diametro approssimativamente di 9 mm, rivestita con film rosso e con inciso "6/0.4"

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi da riempimento (urgenza, aumentata frequenza della minzione) da moderati a gravi e sintomi di svuotamento associati a iperplasia prostatica benigna (IPB) negli uomini che non rispondono adeguatamente al trattamento in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uomini adulti, inclusi gli anziani
Una compressa di Volutsa (6 mg/0.4 mg) da assumere una volta al giorno per via orale con o senza cibo. La dose massima giornaliera è una compressa di Volutsa (6 mg/0.4 mg).
La compressa deve essere deglutita intera, senza morderla o masticarla. La compressa non deve essere frantumata.

Pazienti con compromissione renale
L'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di Volutsa non è stato studiato. Tuttavia, l'effetto sulla farmacocinetica dei singoli principi attivi è ben noto (vedere paragrafo 5.2).
Volutsa può essere usato in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina > 30 mL/min). I pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 mL/min) devono essere trattati con cautela e la dose giornaliera massima in questi pazienti è una compressa di Volutsa (6 mg/0,4 mg) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica
L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di Volutsa non è stato studiato. Tuttavia, l'effetto sulla farmacocinetica dei singoli principi attivi è ben noto (vedere paragrafo 5.2).
Volutsa può essere utilizzato nei pazienti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh con valori ≤ 7). I pazienti con compromissione epatica moderata (valori di Child-Pugh da 7 a 9) devono essere trattati con cautela e la dose giornaliera massima in questi pazienti è una compressa di Volutsa (6 mg/0,4 mg). Nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh con valori > 9), l'uso di Volutsa è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Inibitori moderati e potenti del citocromo P450 3A4
La dose massima giornaliera di Volutsa deve essere limitata a una compressa (6 mg/0,4 mg). Volutsa deve essere usato con cautela in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori moderati o forti del citocromo CYP3A4, come verapamil, ketoconazolo, ritonavir, nelfinavir, itraconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Volutsa nei bambini e negli adolescenti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- pazienti in emodialisi (vedere paragrafo 5.2),
- pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2),
- pazienti con grave compromissione renale in trattamento concomitante con un inibitore potente del citocromo P450 (CYP) 3A4 per esempio il ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5),
- pazienti con compromissione epatica moderata in trattamento concomitante con un inibitore potente del CYP3A4, per esempio il ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5),
- pazienti con gravi disturbi gastrointestinali (incluso megacolon tossico), con miastenia grave o glaucoma ad angolo stretto e pazienti a rischio per tali condizioni,
- pazienti con precedenti episodi di ipotensione ortostatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Volutsa deve essere usato con cautela nei pazienti con:
- grave compromissione renale,
- rischio di ritenzione urinaria,
- disturbi ostruttivi gastrointestinali,
- rischio di ridotta motilità gastrointestinale,
- ernia iatale/reflusso gastroesofageo e/o nel soggetto che assume correntemente farmaci (come i bifosfonati) che possono essere la causa o possono aggravare una esofagite,
- neuropatia su base autonomica.

Il paziente deve essere valutato per escludere la presenza di altre condizioni, che possano causare gli stessi sintomi dell'iperplasia prostatica benigna.
Cause diverse di minzione frequente (scompenso cardiaco o malattia renale) devono essere accertate prima di iniziare il trattamento con Volutsa. In presenza di infezione delle vie urinarie, deve essere attivata una appropriata terapia antibatterica.

Prolungamento dell'intervallo QT e *Torsade de Pointes* sono stati osservati in pazienti con fattori di rischio, quali una pre-esistente sindrome del QT lungo e ipokaliemia, che sono trattati con solifenacina succinato.

In alcuni pazienti in terapia con solifenacina succinato e tamsulosina è stata segnalato angioedema con ostruzione delle vie respiratorie. Se l'angioedema si manifesta, la terapia con Volutsa deve essere interrotta e non più reintrodotta. Appropriate terapie e/o misure devono essere adottate.

In alcuni pazienti trattati con solifenacina succinato sono stati riportati casi di reazione anafilattica. In pazienti che sviluppano reazioni anafilattiche Volutsa deve essere interrotto e devono essere adottate appropriate terapie e/o misure.
Come con altri antagonisti dei recettori α_1 - adrenergici, durante il trattamento con tamsulosina, si può avere in casi particolari una riduzione della pressione arteriosa che, raramente, può dar luogo a sincope. I pazienti che iniziano il trattamento con Volutsa devono essere cautelativamente avvisati di sedersi o sdraiarsi ai primi segni di ipotensione ortostatica (capogiri, debolezza) fino alla scomparsa dei sintomi.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Durante l'intervento chirurgico di cataratta e glaucoma, in alcuni pazienti in corso di trattamento o precedentemente trattati con tamsulosina cloridrato è stata osservata la "Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera" (IFIS, "intraoperative, floppy eye syndrome", una variante della sindrome della pupilla piccola). L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'intervento chirurgico. Perciò, l'inizio del trattamento con Volutsa non è raccomandato in pazienti per i quali è stato programmato un intervento chirurgico di cataratta o glaucoma. L'interruzione del trattamento con Volutsa 1-2 settimane prima dell'intervento chirurgico di cataratta o glaucoma è considerato utile dal punto di vista empirico, tuttavia il beneficio della sospensione del trattamento non è stato ancora stabilito.
Durante la valutazione pre-operatoria, l'oftalmologo ed il team chirurgico devono prendere in considerazione se il paziente in attesa dell'intervento chirurgico di cataratta o glaucoma è in trattamento o è stato trattato con Volutsa in modo da assicurare che le appropriate misure possano essere adottate per gestire l'IFIS durante l'intervento.

Volutsa deve essere usato con cautela in associazione a forti e moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5) e non deve essere somministrato in associazione a forti inibitori del CYP3A4, come, ketoconazolo, in pazienti con un fenotipo CYP2D6 caratterizzato da lenta metabolizzazione o che stanno assumendo forti inibitori del CYP2D6, come paroxetina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il trattamento concomitante con altri medicinali con proprietà anticolinergiche può dare origine a effetti terapeutici ed effetti indesiderati più pronunciati. Occorre attendere circa una settimana dopo l'interruzione del trattamento con Volutsa, prima di cominciare un'altra terapia anticolinergica. L'effetto terapeutico della solifenacina può essere ridotto in caso di somministrazione concomitante di farmaci agonisti dei recettori colinergici.

Interazione con inibitori di CYP3A4 eCYP2D6
La somministrazione concomitante di solifenacina con ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) (200 mg/die) ha determinato un aumento di 1,4- e 2,0-volte della C_{max} e dell'area sotto la curva (AUC) di solifenacina, mentre una dose di ketoconazolo pari a 400 mg/die ha determinato un aumento pari a 1,5- e 2,8-volte della C_{max} e dell'AUC di solifenacina.

La somministrazione concomitante di tamsulosina con ketoconazolo ad una dose di 400 mg/die ha determinato un aumento pari a 2,2- e2,8-volte rispettivamente della C_{max} e dell'AUC di tamsulosina.

Poiché l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4, come ketoconazolo, ritonavir, nelfinavir e itraconazolo, può portare ad un'aumentata esposizione sia a solifenacina sia a tamsulosina, Volutsa deve essere utilizzato con cautela in combinazione con potenti inibitori del CYP3A4.
Volutsa non deve essere somministrato in associazione a forti inibitori del CYP3A4 in pazienti con un fenotipo CYP2D6 caratterizzato da lenta metabolizzazione o che stanno già assumendo forti inibitori del CYP2D6.

La somministrazione concomitante di Volutsa con verapamil (un inibitore moderato del CYP3A4) ha portato ad un incremento di circa 2,2 volte della C_{max} e dell'AUC della tamsulosina e di circa 1,6 volte della C_{max} e dell'AUC della solifenacina. Volutsa deve essere utilizzato con cautela in combinazione con inibitori moderati del CYP3A4.

La somministrazione concomitante di tamsulosina con deboli inibitori del CYP3A4 come cimetidina (400 mg ogni 6 ore) determina un aumento di 1,44-volte dell'AUC di tamsulosina, mentre non viene modificata significativamente la C_{max}. Volutsa può essere utilizzato con i deboli inibitori del CYP3A4.

La somministrazione concomitante di tamsulosina con un forte inibitore del CYP2D6 come paroxetina (20 mg/die), ha portato a un incremento della Cmax e della AUC di tamsulosina di un fattore pari a 1,3 e 1,6 volte rispettivamente. Volutsa può essere utilizzato con gli inibitori del CYP2D6.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gli effetti dell'induzione enzimatica sulla farmacocinetica della solifenacina e tamsulosina non sono stati studiati. Poiché solifenacina e tamsulosina vengono metabolizzati dal CYP3A4, sono possibili interazioni farmacocinetiche con altri induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina), che possono determinare diminuzione della concentrazione plasmatica di solifenacina e tamsulosina.

Altre interazioni

I seguenti dati riflettono le informazioni disponibili sui singoli principi attivi.

Solifenacina

- La solifenacina può ridurre l'effetto dei farmaci stimolatori della motilità dell'apparato gastrointestinale, quali la metoclopramide e la cisapride.
- Studi *in vitro* hanno dimostrato che, alle concentrazioni terapeutiche, la solifenacina non inibisce gli isoenzimi CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Pertanto, non si ritiene che la solifenacina possa interagire con i farmaci metabolizzati dai suddetti enzimi CYP.
- L'assunzione di solifenacina non ha determinato un'alterazione della farmacocinetica degli isomeri *R*-warfarin o *S*-warfarin né del loro effetto sul tempo di protrombina.
- L'assunzione di solifenacina non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica della digossina.

Tamsulosina

- L'uso concomitante di altri antagonisti dei recettori α_1 - adrenergici può determinare effetti ipotensivi.
- *In vitro* diazepam, propranololo, triclormetiazide, clormadinone, amitriptilina, diclofenac, glibenclamide, simvastatina o warfarin non determinano cambiamenti della frazione libera di tamsulosina nel plasma umano. Tamsulosina non modifica la frazione libera di diazepam, propranololo, triclormetiazide e clormadinone. Tuttavia diclofenac e warfarin possono determinare l'aumento della velocità di eliminazione di tamsulosina.
- L'uso concomitante di furosemide determina un abbassamento dei livelli di tamsulosina nel plasma, tuttavia i livelli plasmatici rimangono nell'intervallo terapeutico, quindi l'uso concomitante è accettabile.
- Studi *in vitro* hanno dimostrato che, alle concentrazioni terapeutiche, tamsulosina non inibisce gli isoenzimi CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. Pertanto, non si ritiene che la tamsulosina possa interagire con i farmaci metabolizzati dai suddetti enzimi CYP.
- Non sono state osservate interazioni quando tamsulosina cloridrato è stato assunto in concomitanza ad atenololo, enalapril, o teofillina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

L'effetto di Volutsa sulla fertilità non è stato stabilito. Studi sugli animali con solifenacina o tamsulosina non indicano effetti nocivi sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale embrionale (vedere paragrafo 5.3).
In studi clinici a breve e lungo termine con tamsulosina sono stati osservati disturbi dell'eiaculazione. Casi di disturbi dell'eiaculazione, eiaculazione retrograda e incapacità di eiaculazione sono stati riportati in studi di fase post-autorizzativa.

Gravidanza ed allattamento

L'uso di Volutsa non è indicato nelle donne.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sull'effetto di Volutsa sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque, il paziente deve essere a conoscenza della eventualità che possano insorgere vertigini, annebbiamento della vista, affaticamento e, raramente, sonnolenza che possono influenzare negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Riassunto del profilo di sicurezza
Volutsa può produrre effetti indesiderati anticolinergici in forma generalmente lieve o moderata. La reazione avversa segnalata più frequentemente durante lo studio clinico effettuato per lo sviluppo di Volutsa è stata la secchezza delle fauci (9,5%), seguita da costipazione (3,2%) e dispepsia (incluso dolore addominale; 2,4%). Altri effetti indesiderati comuni sono capogiri (incluse vertigini; 1,4%), annebbiamento della vista (1,2%), affaticamento (1,2%), e disordini dell'eiaculazione (inclusa eiaculazione retrograda; 1,5%). La reazione avversa più grave osservata con il trattamento di Volutsa durante gli studi clinici è stata la ritenzione urinaria acuta (0,3% non comune).

Tabella delle reazioni avverse
Nella tabella sottostante la colonna 'Frequenza Volutsa' riporta gli eventi avversi che sono stati osservati durante lo studio clinico in doppio-cieco effettuato per la registrazione di Volutsa (basati sui report degli effetti indesiderati correlati con il trattamento, che sono stati segnalati da almeno due pazienti e si sono verificati con una frequenza superiore rispetto al placebo nello studio in doppio cieco).

Le colonne 'frequenza solifenacina' e 'frequenza tamsulosina' riportano le reazioni avverse (ADRs) già riportate per ogni singolo principio attivo (come presenti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di solifenacina 5 mg e 10 mg e tamsulosina 0,4 mg rispettivamente) che potrebbero verificarsi anche assumendo Volutsa (alcune di queste non si sono presentate durante lo studio clinico di Volutsa).

La frequenza delle reazioni avverse è definita secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1.000, <1/100); rara (≥1/10.000, <1/1.000); molto rara (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi (SOC)/Termine Preferito (PT)	**Frequenza Reazioni avverse osservate durante lo sviluppo di Volutsa**	**Frequenza reazioni avverse osservate per ogni singolo principio attivo**	
		Solifenacina 5 mg e 10 mg#	**Tamsulosina 0,4 mg#**
Infezioni e infestazioni			
Infezione delle vie urinarie		Non comune	
Cistite		Non comune	
Disturbi del sistema immunitario			
Reazione anafilattica		Non nota*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Diminuzione dell'appetito		Non nota*	
Ipercaliemia		Non nota*	
Disturbi psichiatrici			
Allucinazioni		Molto rara*	
Stato confusionale		Molto rara*	
Delirio		Non nota*	
Patologie del sistema nervoso			
Capogiri	Comune	Rara*	Comune
Sonnolenza		Non comune	
Disgeusia		Non comune	
Cefalea		Rara*	Non comune
Sincope			Rara
Patologie dell'occhio			
Visione annebbiata	Comune	Comune	Non nota*
Sindrome intraoperativa dell'iride a bandiera			Non nota**
Secchezza oculare		Non comune	
Glaucoma		Non nota*	
Compromissione della vista			Non nota*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie cardiache			
Palpitazioni		Non nota*	Non comune
Torsade de Pointes		Non nota*	
Prolungamento dell'intervallo QT (ECG)		Non nota*	
Fibrilazione atriale		Non nota*	Non nota*
Aritmia			Non nota*
Tachicardia		Non nota*	Non nota*
Patologie vascolari			
Ipotensione ortostatica			Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Rinite			Non comune
Secchezza nasale		Non comune	
Dispnea			Non nota*
Disfonia		Non nota*	
Epistassi			Non nota*
Patologie gastrointestinali			
Secchezza delle fauci	Comune	Molto comune	
Dispepsia	Comune	Comune	
Stipsi	Comune	Comune	Non comune
Nausea		Comune	Non comune
Dolore addominale		Comune	
Reflusso gastroesofageo		Non comune	
Diarrea			Non comune
Secchezza della gola		Non comune	
Vomito		Rara*	Non comune
Ostruzione del colon		Rara	
Occlusione delle feci		Rara	
Ileo		Non nota*	
Fastidio addominale		Non nota*	
Patologie epatobiliari			
Patologia epatica		Non nota*	
Test funzionalità epatica anormale		Non nota*	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Prurito	Non comune	Rara*	Non comune
Secchezza cutanea		Non comune	
Eruzione cutanea		Rara*	Non comune
Orticaria		Molto rara*	Non comune
Angioedema		Molto rara*	Rara
Sindrome di Stevens-Johnson			Molto rara
Eritema multiforme		Molto rara*	Non nota*
Dermatite esfoliativa		Non nota*	Non nota*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Debolezza muscolare		Non nota*	
Patologie renali e urinarie			
Ritenzione urinaria***	Non comune	Rara	
Difficoltà della minzione		Non comune	
Danno renale		Non nota*	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			
Disturbi dell'eiaculazione, inclusa eiaculazione retrograda e mancata eiaculazione	Comune		Comune

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Priapismo			Molto rara
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Affaticamento	Comune	Non comune	
Edema periferico		Non comune	
Astenia			Non comune

#: le reazioni avverse di solifenacina e tamsulosina riportate in questa tabella sono le reazioni avverse elencate nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti.
*: osservati dopo la commercializzazione. Essendo eventi avversi riportati spontaneamente dopo la commercializzazione in tutto il mondo, la frequenza di questi eventi ed il ruolo della solifenacina e della tamsulosina e il loro effettivo nesso di causalità non possono essere determinati in modo attendibile.
**: osservata dopo commercializzazione: riportata durante interventi chirurgici di cataratta e glaucoma.
***: vedere paragrafo 4.4: Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sicurezza a lungo-termine di Volutsa
Il profilo degli effetti indesiderati osservato per il trattamento protratto fino ad 1 anno è stato simile a quello osservato nello studio di durata di 12 settimane. Il prodotto è ben tollerato e non ci sono specifiche reazioni avverse associate con l'uso a lungo termine.

Descrizioni di reazioni avverse selezionate
Per la ritenzione urinaria vedere paragrafo 4.4: Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Pazienti anziani
L'indicazione terapeutica di Volutsa, sintomi da riempimento (urgenza, aumentata frequenza della minzione) da moderati a gravi e sintomi di svuotamento associati a iperplasia prostatica benigna (IPB), è una patologia che colpisce gli uomini anziani. Lo studio clinico di Volutsa ha coinvolto pazienti dai 45 ai 91 anni, con un'età media di 65 anni. Le reazioni avverse manifestatesi negli anziani sono state simili a quelle che si sono presentate nella popolazione più giovane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Il sovradosaggio dell'associazione di solifenacina e tamsulosina può potenzialmente portare ad effetti anticolinergici gravi con ipotensione acuta. Durante lo studio clinico, la più alta dose assunta accidentalmente è stata di 126 mg di solifenacina succinato e di 5,6 mg di tamsulosina cloridrato. Questo dosaggio è stato ben tollerato, l'unico evento avverso riportato è stata secchezza delle fauci per 16 giorni.

Trattamento
In caso di sovradosaggio da solifenacina e tamsulosina, il paziente deve essere trattato con carbone attivo. La lavanda gastrica è utile se eseguita entro un'ora, evitando tuttavia di indurre il vomito.
Come per gli altri anticolinergici, i sintomi da sovradosaggio dovuti alla solifenacina, possono essere così trattati:
- Gravi effetti anticolinergici centrali quali allucinazioni o marcata eccitazione: trattare con fisostigmina o carbacolo.
- Convulsioni o marcata eccitazione: trattare con benzodiazepine.
- Insufficienza respiratoria: trattare con respirazione artificiale.
- Tachicardia: trattare sintomaticamente se necessario. I beta-bloccanti devono essere usati con cautela, dal momento che il concomitante sovradosaggio di tamsulosina potrebbe provocare grave ipotensione.
- Ritenzione urinaria: trattare con cateterizzazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Come per gli altri antimuscarinici, in caso di sovradosaggio, occorre valutare attentamente i pazienti a rischio noto di un prolungamento dell'intervallo QT (ad esempio ipocaliemia, bradicardia e contemporanea somministrazione di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT) e con notevoli disturbi cardiaci preesistenti (ad esempio ischemia del miocardio, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia).

Il sovradosaggio dovuto alla tamsulosina cloridrato può provocare ipotensione grave, che deve essere trattata sintomaticamente.
L'emodialisi è di scarsa utilità in quanto tamsulosina si lega fortemente alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori α-adrenergici.
Codice ATC: G04CA53

Meccanismo d'azione
Volutsa è una compressa contenente una combinazione di due principi attivi, solifenacina e tamsulosina, a dose fissa. Questi farmaci hanno un meccanismo d'azione indipendente e complementare nel trattamento dei sintomi delle basse vie urinarie (LUTS) associati a ipertrofia prostatica benigna, con sintomi di riempimento.

Solifenacina è un antagonista competitivo e specifico dei recettori muscarinici e con affinità non importante per vari altri recettori e canali ionici testati. Solifenacina ha la più alta affinità per i recettori muscarinici M_3, seguiti dai recettori M_1 e M_2.

Tamsulosina è un antagonista dei recettori α_1–adrenergici (AR) . Si lega selettivamente e in maniera competitiva ai recettori α_1–adrenergici postsinaptici, in particolare al sottotipo α_{1A} e α_{1D}. ed è un potente antagonista sui tessuti delle basse vie urinarie.

Effetti farmacodinamici
Volutsa compresse contiene due principi attivi con effetti indipendenti e complementari su LUTS associati a IPB, con sintomi da riempimento

Solifenacina migliora i problemi di riempimento correlati con il rilascio non neuronale di acetilcolina che attiva i recettori M_3 nella vescica. L'acetilcolina, rilasciata per via non neuronale, attiva i sensori uroteliali e si manifesta urgenza e frequenza urinaria.
Tamsulosina migliora i sintomi da svuotamento (aumenta la velocità del flusso urinario massimo), alleviando l'ostruzione rilassando la muscolatura liscia della prostata, del collo della vescica e dell'uretra. Inoltre migliora i sintomi da riempimento.

Efficacia e sicurezza clinica
L'efficacia è stata dimostrata in uno studio clinico pilota di fase 3 in pazienti con LUTS associate a IPB con sintomi da svuotamento (ostruttivo) ed almeno i seguenti livelli di sintomi da riempimento (irritativo): ≥ 8 minzioni/24 ore e ≥ 2 episodi di urgenza/24 ore.

Volutsa ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi dall'inizio alla fine dello studio in confronto con il placebo nei due endpoints primari, total International Prostate Symptom Score (IPSS) e Total Urgency and Frequency Score e sugli endpoints secondari urgenza, frequenza della minzione, volume di svuotamento medio per minzione, nicturia, IPSS voiding sub-score, IPSS storage sub-score, IPSS quality of life (QoL), Questionario della Vescica Iperattiva (OAB-q) Bother score and OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL) score compresi tutti i sotto-punteggi (adattamento, preoccupazione, sonno e sociale).
Volutsa ha mostrato un miglioramento superiore rispetto a tamsulosina OCAS sul punteggio di Urgenza e Frequenza Totale, come sulla frequenza della minzione, sul volume medio di svuotamento per minzione e

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sull'IPSS storage sub-score. Questo era accompagnato da un miglioramento significativo nel punteggio totale di IPSS QoL e OAB-Q HRQoL compresi tutti i sotto punteggi. Inoltre, Volutsa si è dimostrato non inferiore a tamsulosina OCAS per l'IPSS totale ($p < 0.001$), come atteso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Volutsa

Le informazioni sottostanti riportano i dati farmacocinetici dopo somministrazione multipla di Volutsa. Uno studio di biodisponibilità relativa a dosi multiple ha dimostrato che la somministrazione di Volutsa porta a esposizione paragonabile a quella data dalla co-somministrazione di compresse distinte dello stesso dosaggio di solifenacina e tamsulosina OCAS.

Assorbimento

Dopo somministrazioni multiple di Volutsa, il t_{max} di solifenacina varia fra 4,27 ore e 4,76 ore in studi differenti; il t_{max} di tamsulosina varia fra 3,47 ore e 5,65 ore. I corrispondenti valori di C_{max} di solifenacina variano fra 26,5 ng/mL e 32,0 ng/mL, mentre la C_{max} di tamsulosina varia fra 6,56 ng/mL e 13,3 ng/mL. L'AUC di solifenacina varia fra 528 ng.h/mL e 601 ng.h/mL, e per tamsulosina fra 97,1 ng.h/mL e 222 ng.h/mL. La biodisponibilità assoluta di solifenacina è circa il 90%, mentre per tamsulosina si stima sia assorbito dal 70% al 79%.

É stato effettuato uno studio a dosi singole in condizioni a digiuno, dopo una colazione ipolipidica ed ipocalorica e dopo una colazione iperlipidica ed ipercalorica.
Dopo una colazione iperlipidica ed ipercalorica, è stato osservato rispetto alla condizione a digiuno, per tamsulosina contenuta in Volutsa, un aumento della C_{max} del 54% mentre l'AUC aumenta del 33%. Una colazione ipolipidica ed ipocalorica non influenza la farmacocinetica di tamsulosina.
La farmacocinetica di solifenacina non è stata influenzata né dalla colazione ipolipidica e ipocalorica, né da quella iperlipidica ed ipercalorica.

La co-somministrazione di solifenacina e tamsulosina OCAS ha portato ad un aumento di 1,19-volte della C_{max} e di 1,24volte dell'AUC di tamsulosina se comparato all'AUC di tamsulosina OCAS compresse somministrate singolarmente. Non ci sono informazioni sull'effetto di tamsulosina sulla farmacocinetica di solifenacina.

Eliminazione

Dopo una singola somministrazione di Volutsa, l'emivita di solifenacina è compresa fra 49,5 ore e 53,0 ore e fra 12,8 ore e 14,0 ore per tamsulosina.

Dosi multiple di verapamil 240 mg q. d. co-somministrate con Volutsa portano ad un aumento del 60% della C_{max} e del 63% dell'AUC di solifenacina, mentre per tamsulosina la C_{max} aumenta del 115% e l'AUC del 122%. Le modifiche della C_{max} e dell'AUC sono state considerate non clinicamente rilevanti.

L'analisi farmacocinetica dello studio di fase 3 sulle popolazioni ha mostrato che la variabilità intra -individualenella farmacocinetica della tamsulosina, era correlata a differenze nell'età, nell'altezza e alla concentrazione plasmatica di α_1- glicoproteina acida. L'aumento dell'età e della α_1- glicoproteina acida era associato con un aumento dell'AUC, mentre un aumento dell'altezza era associato con una diminuzione dell'AUC.
Gli stessi fattori hanno portato agli stessi effetti sulla farmacocinetica della solifenacina. Inoltre, un aumento della gamma-glutamil-transpeptidasi è stato associato con valori più alti di AUC. Queste modifiche nell'AUC non sono considerate clinicamente rilevanti.

Informazioni derivanti dai singoli principi attivi usati come prodotti separati completano il profilo farmacocinetico di Volutsa:

Solifenacina

Assorbimento

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per solifenacina compresse, la t_{max} è indipendente dalla dose e viene raggiunta entro 3 - 8 ore dopo somministrazione multipla.
La C_{max} e l'AUC aumentano in proporzione alla dose tra 5 e 40 mg. La biodisponibilità assoluta è pari a circa il 90%.

Distribuzione
Il volume di distribuzione apparente della solifenacina in seguito a somministrazione per via endovenosa è pari a circa 600 litri. Circa il 98% di solifenacina è legato a proteine plasmatiche, principalmente alla α_1-glicoproteina acida.

Biotransformazione
Solifenacina ha un basso effetto di primo passaggio, essendo metabolizzata lentamente. La solifenacina viene ampiamente metabolizzata dal fegato, principalmente dal citocromo CYP3A4. Tuttavia esistono vie metaboliche alternative, che possono contribuire al metabolismo della solifenacina. La clearance sistemica della solifenacina è pari a circa 9,5 L/h. Dopo somministrazione orale, nel plasma sono stati identificati, oltre alla solifenacina, un metabolita farmacologicamente attivo (4*R*-idrossi solifenacina) e tre metaboliti inattivi della solifenacina (*N*-glucuronide, *N*-ossido e 4*R*-idrossi-*N*-ossido).

Eliminazione
Dopo una singola somministrazione di 10 mg di solifenacina [marcata ^{14}C], è stata rilevata la presenza di radioattività per circa il 70% nell'urina e per il 23% nelle feci nei 26 giorni seguenti. Nell'urina circa l'11% della radioattività viene recuperata come sostanza attiva immodificata, circa il 18% come metabolita *N*-ossido, il 9% come metabolita 4*R*-idrossi-*N*-ossido e l'8% come metabolita 4*R*-idrossi (metabolita attivo).

<u>Tamsulosina</u>

Assorbimento
Per tamsulosina OCAS, la t_{max} viene raggiunta dopo 4 - 6 ore con dosi multiple di 0.4 mg/die. La C_{max} e l'AUC aumentano in proporzione alla dose tra 0,4 and 1,2 mg. La biodisponibilità assoluta è pari a circa 57%.

Distribuzione
Il volume di distribuzione di tamsulosina in seguito a somministrazione endovenosa è circa 16 L.
Circa il 99% di tamsulosina è legato a proteine plasmatiche, principalmente alla α_1- glicoproteina acida.

Biotransformazione
Tamsulosina ha un basso effetto di primo passaggio, essendo metabolizzata lentamente. La tamsulosina viene ampiamente metabolizzata dal fegato, principalmente dal citocromo CYP3A4 e CYP2D6. La clearance sistemica di tamsulosina è pari a circa 2,9 L/h. Tamsulosina è presente nel plasma soprattutto sotto forma di principio attivo immodificato. Nessuno dei metaboliti è più attivo del farmaco originale.

Eliminazione
Dopo una singola somministrazione di 0,2 mg di tamsulosina [marcata ^{14}C], è stata rilevata la presenza di radioattività per circa il 76% nell'urina e per il 21% nelle feci nella settimana seguente. Nell'urina circa il 9% della radioattività viene recuperata come tamsulosina immodificata, circa il 16% come solfato della tamsulosina *o*-deetilata e l'8% come metabolita acido *o*-etossifenossi acetico.

Caratteristiche in specifici gruppi di pazienti

Anziani
Negli studi clinici di farmacologia e biofarmaceutica, l'età dei soggetti varia fra 19 e 79 anni. Dopo somministrazione di Volutsa i massimi valori di esposizione media sono stati trovati negli anziani, anche se c'era una sovrapposizione quasi completa dei valori trovati nei soggetti più giovani.
Questi dati sono stati confermati dall'analisi farmacocinetica sulle popolazioni degli studi di fase 2 e 3.
Volutsa può essere usato nei pazienti anziani.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Compromissione renale
Volutsa
Volutsa può essere utilizzato in pazienti con compromissione renale media e moderata, ma deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno una grave compromissione renale.
La farmacocinetica di Volutsa non è stata studiata in pazienti con compromissione renale.
I seguenti dati riflettono le informazioni disponibili sui singoli principi attivi riguardo la compromissione renale.

Solifenacina
La AUC e la C_{max} della solifenacina nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata della funzionalità renale non differiscono in modo significativo dalla AUC e dalla C_{max} rilevate nei volontari sani. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min) l'esposizione alla solifenacina è risultata superiore in misura significativa rispetto ai controlli, con aumenti della C_{max} circa del 30%, della AUC oltre il 100% e del $t_{½}$ oltre il 60%. Tra la clearance della creatinina e la clearance della solifenacina è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa.
Nei pazienti in emodialisi la farmacocinetica non è stata studiata.

Tamsulosina
La farmacocinetica di tamsulosina è stata comparata in 6 soggetti con compromissione renale da lieve a moderata (30 ≤ CrCl < 70 mL/min/1,73 m^2) o grave (< 30 mL/min/1,73 m^2) e 6 soggetti sani (CrCl > 90 mL/min/1,73 m^2). Mentre si è osservato un cambio della concentrazione plasmatica totale della tamsulosina come risultato di un legame alterato alla α_1- glicoproteina acida, la concentrazione della tamsulosina cloridrato libera (attiva), come anche la clearance intrinseca, rimaneva relativamente costante. Pazienti con patologia renale in fase avanzata (CrCl < 10 mL/min/1,73 m^2) non sono stati studiati.

Compromissione epatica
Volutsa
Volutsa può essere utilizzato in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, ma è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica.

La farmacocinetica di Volutsa non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica.
I seguenti dati riflettono le informazioni disponibili sui singoli principi attivi riguardo la compromissione epatica.

Solifenacina
Nei pazienti con compromissione epatica moderata (valori di Child-Pugh da 7 a 9) non si sono rilevate variazioni della C_{max}, mentre la AUC è aumentata del 60% e il $t_{½}$ è raddoppiato. La farmacocinetica della solifenacina nei pazienti con compromissione epatica grave non è stata studiata.

Tamsulosina
La farmacocinetica di tamsulosina è stata comparata in 8 soggetti con moderata compromissione epatica (valori di Child-Pugh da 7 a 9) e 8 soggetti sani. Mentre si è osservato un cambiamento della concentrazione plasmatica totale della tamsulosina come risultato di un legame alterato alla α_1- glicoproteina acida, la concentrazione della tamsulosina libera (attiva), non cambiava in maniera significativa con solo un modesto cambiamento (32%) della clearance intrinseca della tamsulosina libera. Tamsulosina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici su Volutsa. Solifenacina e tamsulosina sono stati largamente valutati individualmente con studi di tossicità animale e quanto riscontrato è in conformità con quanto noto sull'azione farmacologica.
I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, fertilità, sviluppo embriofetale, genotossicità, potenziale

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

cancerogeno, e non rilevano rischi di potenziamento o sinergismo degli eventi avversi se solifenacina e tamsulosina sono utilizzati in combinazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Maltosio
Macrogol 7.000.000
Macrogol 8000
Magnesio stearato (E470b)
Butilidrossitoluene (E321)
Silice colloidale anidra (E551)
Ipromellosa (E464)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 o 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma S.p.A.
Via del Bosco rinnovato, 6 – U7
20090 Assago (MI)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043255013 - "6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato" 10 compresse in blister Al/Al
043255025 - "6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato" 14 compresse in blister Al/Al
043255037 - "6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato" 20 compresse in blister Al/Al
043255049 - "6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato" 28 compresse in blister Al/Al
043255052 - "6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato" 30 compresse in blister Al/Al

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

043255064 - "6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato" 50 compresse in blister Al/Al
043255076 - "6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato" 56 compresse in blister Al/Al
043255088 - "6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato" 60 compresse in blister Al/Al
043255090 - "6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato" 90 compresse in blister Al/Al
043255102 - "6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato" 100 compresse in blister Al/Al
043255114 - "6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato" 200 compresse in blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).