

Mini-310373-VSM-BRA. VESOMNI® - succinato de solifenacina / cloridrato de tansulosina - INDICAÇÕES: Tratamento de sintomas moderados a graves de armazenamento (urgência, frequência de micção aumentada) e sintomas de esvaziamento associados à hiperplasia prostática benigna (HPB) em homens que não responderam adequadamente ao tratamento com monoterapia.

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: VESOMNI deve ser usado com cautela em pacientes com: insuficiência renal grave, risco de retenção urinária, transtornos gastrointestinais obstrutivos, risco de motilidade gastrointestinal diminuída, refluxo gastroesofágico/hérnia de hiato e/ou que estão tomando simultaneamente medicamentos (como os bisfosfonatos) que possam causar ou agravar a esofagite, neuropatia autonômica. Outras causas de micção frequente (insuficiência cardíaca ou doença renal) devem ser avaliadas antes de iniciado o tratamento com VESOMNI. Se houver uma infecção urinária, a terapia antibacteriana adequada deve ser iniciada. Prolongamento do QT e *torsades de pointes* foram observados em pacientes com fatores de risco, como intervalo QT longo e hipocalcemia pré-existentes, que foram tratados com succinato de solifenacina. Foi relatado angioedema com obstrução das vias aéreas em alguns pacientes em uso de tansulosina e succinato de solifenacina. Se ocorrer angioedema, VESOMNI deve ser interrompido e não reiniciado. Devem ser adotadas medidas e/ou terapia apropriadas. Foi relatada reação anafilática em alguns pacientes tratados com succinato de solifenacina. Em pacientes que desenvolverem reações anafiláticas, VESOMNI deve ser descontinuado e adotadas terapias e/ou medidas adequadas. Tal como outros antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 , pode ocorrer diminuição da pressão arterial em casos individuais durante o tratamento com tansulosina, resultando em síncope. Pacientes iniciando o tratamento com VESOMNI devem ser advertidos a sentarem-se ou deitarem-se nos primeiros sinais de hipotensão ortostática (tontura, fraqueza) até que os sintomas desapareçam. A Síndrome intra-operatória da íris frouxa (IFIS, uma variante da síndrome da pupila pequena) foi observada durante a cirurgia de catarata e glaucoma em alguns pacientes usando ou previamente tratados com cloridrato de tansulosina. A IFIS pode aumentar o risco de complicações oculares durante e após a cirurgia. Portanto, não é recomendado o início da terapia com VESOMNI em pacientes para os quais a cirurgia de catarata ou glaucoma está agendada. A interrupção do tratamento com VESOMNI uma a duas semanas antes da cirurgia de catarata ou glaucoma é considerada útil, conforme relatos de casos, mas o benefício da suspensão do tratamento não foi estabelecido. Durante a avaliação pré-operatória, cirurgiões e equipes oftalmológicas devem considerar se pacientes agendados para a cirurgia de catarata ou glaucoma estão sendo ou foram tratados com VESOMNI para assegurar que medidas adequadas serão tomadas para administrar a IFIS durante a cirurgia. VESOMNI deve ser usado com cuidado em combinação com inibidores fortes e moderados do CYP3A4 e não deve ser usado em combinação com inibidores fortes do CYP3A4, por exemplo, cetoconazol, em pacientes que têm o fenótipo metabolizador pobre do CYP2D6 ou que estejam usando inibidores fortes do CYP2D6, por exemplo, paroxetina. Foram relatados casos de reação alérgica à tansulosina em pacientes com histórico de alergia à sulfonamida. Se um paciente relatar uma experiência anterior de alergia à sulfa, é recomendado cuidado na administração de VESOMNI. VESOMNI não é recomendado para uso em crianças e adolescentes.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou operar máquinas: Não foram realizados estudos sobre os efeitos da VESOMNI sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser informados sobre a possível ocorrência de tonturas, visão turva, fadiga e, raramente, sonolência que pode afetar negativamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Fertilidade, gravidez e lactação: **Fertilidade**: O efeito de VESOMNI sobre a fertilidade não foi estabelecido. Estudos em animais com solifenacina ou tansulosina não indicaram efeitos nocivos sobre a fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce.

Gravidez e lactação: VESOMNI não é indicado para uso em mulheres.

Carcinogênese, Mutagênese e Fototoxicidade: Não foram realizados estudos não clínicos com VESOMNI. A solifenacina e a tansulosina foram extensivamente avaliadas individualmente. Dados não clínicos não revelam risco de potencial genotóxico, fototóxico e cancerígeno e não levantam preocupação quanto à potencialização ou o sinergismo dos efeitos adversos quando solifenacina e tansulosina são combinadas.

INTERAÇÕES

MEDICAMENTOSAS: **Interações com inibidores de CYP3A4 e CYP2D6**: A administração concomitante de solifenacina com cetoconazol (um inibidor forte de CYP3A4) (200 mg/dia) resultou em um aumento de 1,4 e 2,0 vezes na $C_{máx}$ e AUC da solifenacina, enquanto o cetoconazol na dose de 400 mg/dia resultou em um aumento de 1,5 - e 2,8 vezes na $C_{máx}$ e AUC de solifenacina. Administração concomitante de tansulosina com cetoconazol na dose de 400 mg/dia resultou em um aumento de 2,2 e 2,8 vezes na $C_{máx}$ e AUC de tansulosina, respectivamente. Como a administração concomitante com fortes inibidores de CYP3A4, tais como cetoconazol, itraconazol, ritonavir e nelfinavir podem levar ao aumento da exposição à solifenacina e à tansulosina, VESOMNI deve ser usado com cuidado em combinação com inibidores fortes de CYP3A4. VESOMNI não deve ser administrado junto com inibidores fortes de CYP3A4 em pacientes que também têm o fenótipo metabolizador pobre do CYP2D6 ou que já estejam usando fortes inibidores de CYP2D6. A administração concomitante de VESOMNI com verapamil (um inibidor moderado de CYP3A4) resultou em um aumento de aproximadamente 2,2 vezes da $C_{máx}$ e da área sob a curva (AUC) da tansulosina e um aumento de aproximadamente 1,6 vezes da $C_{máx}$ e da AUC de solifenacina. VESOMNI deve ser usado com cuidado em combinação com inibidores moderados de CYP3A4. A administração concomitante de tansulosina com a cimetidina (400 mg a cada 6 horas), inibidor fraco de CYP3A4, resultou em um aumento de 1,44 vezes da AUC da tansulosina, enquanto a $C_{máx}$ não foi significativamente alterada. VESOMNI pode ser usado com inibidores fracos de CYP3A4. A administração concomitante de tansulosina com a paroxetina (20 mg/dia), um inibidor forte de CYP2D6, resultou em aumento da $C_{máx}$ e da AUC de tansulosina em 1,3 e 1,6 vezes, respectivamente. VESOMNI pode ser usado com inibidores de CYP2D6. Não foi estudado o efeito da indução enzimática sobre a farmacocinética da solifenacina e da tansulosina. Como a solifenacina e a tansulosina são metabolizadas pelo CYP3A4, é possível a ocorrência de interações farmacocinéticas com indutores de CYP3A4 (por exemplo, rifampicina), que podem diminuir a concentração plasmática de solifenacina e de tansulosina.

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

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

Tansulosina: A coadministração com outros antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 pode levar a efeitos hipotensores. *In vitro*, a fração livre de tansulosina no plasma

humano não foi alterada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, sinvastatina ou varfarina. A tansulosina não altera a fração livre de diazepam, propranolol, triclormetiazida e clormadinona. diclofenaco e varfarina; contudo, podem aumentar a taxa de eliminação da tansulosina. A coadministração com furosemida provoca uma redução nos níveis plasmáticos de tansulosina, mas, como os níveis permanecem dentro da normalidade, o uso simultâneo é aceitável. Estudos *in vitro* com tansulosina demonstraram que, em concentrações terapêuticas, a tansulosina não inibe CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. Portanto, não se espera que ocorram interações entre a tansulosina e drogas metabolizadas por essas enzimas CYP. Não foram detectadas interações quando a tansulosina foi administrada concomitantemente com atenolol, enalapril, nifedipina ou teofilina. **POSOLOGIA E MODO DE USAR: USO ORAL. Homens adultos, incluindo idosos:** Um comprimido de **VESOMNI** (6 mg/0,4 mg) uma vez ao dia tomado por via oral, com ou sem alimentos. A dose máxima diária é de um comprimido de **VESOMNI**. O comprimido deve ser engolido inteiro, intacto, sem morder ou mastigar. Não esmague o comprimido. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Pacientes com insuficiência renal:** Não foi estudado o efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética de **VESOMNI**. No entanto, o efeito sobre a farmacocinética de cada substância ativa é bem conhecido. **VESOMNI** pode ser usado em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (clearance de creatinina > 30 mL/min). Pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina ≤ 30 mL/min) devem ser tratados com cuidado e a dose diária máxima, nestes pacientes é um comprimido de **VESOMNI** ao dia. **Pacientes com insuficiência hepática:** Não foi estudado o efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética do **VESOMNI**. No entanto, o efeito sobre a farmacocinética de cada substância ativa é bem conhecido. **VESOMNI** pode ser usado em pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh ≤ 7). Pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh 7-9) devem ser tratados com cautela e a dose máxima diária nesses pacientes é um comprimido de **VESOMNI** ao dia. Em pacientes com insuficiência hepática grave (escore de Child-Pugh > 9), o uso de **VESOMNI** é contraindicado. **Inibidores moderados e fortes do citocromo P4503A4:** A dose máxima diária de **VESOMNI** deve ser limitada a um comprimido ao dia. **VESOMNI** deve ser usado com cautela em pacientes tratados simultaneamente com inibidores moderados ou fortes de CYP3A4, por exemplo, verapamil, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol. **População pediátrica:** Não há nenhuma indicação relevante para o uso de **VESOMNI** em crianças e adolescentes. **REAÇÕES ADVERSAS: Resumo do perfil de segurança:** **VESOMNI** pode causar efeitos anticolinérgicos indesejáveis, em geral, de gravidade leve a moderada. As reações adversas mais frequentemente relatadas durante os estudos clínicos realizados para o desenvolvimento de **VESOMNI** foram boca seca (9,5%), seguida por constipação (3,2%) e dispepsia (incluindo dor abdominal; 2,4%). Outros efeitos indesejáveis comuns são tonturas (incluindo vertigens; 1,4%), visão turva (1,2%), fadiga (1,2%) e transtorno de ejaculação (incluindo ejaculação retrógrada; 1,5%). Retenção urinária aguda (0,3%, incomum) foi a reação adversa mais grave observada em estudos clínicos durante o tratamento com **VESOMNI**. **Lista tabelada de reações adversas:** Na tabela abaixo a coluna da “frequência com **VESOMNI**” reflete as reações adversas aos medicamentos observadas durante os estudos clínicos duplo-cego realizados para o desenvolvimento de **VESOMNI** (com base em relatórios de eventos adversos relacionados ao tratamento, que foram relatados por pelo menos dois pacientes e ocorreram com uma frequência maior do que para o placebo em estudos duplo-cego). As colunas “frequência com solifenacina” e “frequência com tansulosina” refletem RAMs (Reações Adversas a Medicamentos) anteriormente relatadas com algum dos componentes individuais (tal como apresentado nos resumos das características do produto da solifenacina 5 e 10 mg e da tansulosina 0,4 mg respectivamente) que também podem ocorrer ao se tomar **VESOMNI** (algumas delas não foram observadas durante o programa de desenvolvimento clínico do **VESOMNI**). A frequência de reações adversas foi definida como segue: muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a < 1/10); incomum (≥1/1.000 a < 1/100); rara (≥1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Sistema de classe de órgãos (SOC)/Termo Preferido (PT)	Frequência da RAM observada durante o desenvolvimento de VESOMNI	Frequência da RAM observada com as substâncias individuais	
		Solifenacina 5 mg e 10 mg [#]	Tansulosina 0,4 mg [#]
Infecções e infestações			
Trato urinário inferior		Incomum	
Cistite		Incomum	
Transtornos do sistema imunológico			
Reação anafilática		Desconhecida*	
Metabolismo e transtornos nutricionais			
Diminuição do apetite		Desconhecida*	
Hipercalemia		Desconhecida*	
Transtornos psiquiátricos			
Alucinação		Muito rara*	
Estado confusional		Muito rara*	
Delírio		Desconhecida*	
Transtornos do sistema nervoso			
Tonturas	Comum	Rara*	Comum
Sonolência		Incomum	
Disgeusia		Incomum	
Dor de cabeça		Rara*	Incomum
Síncope			Rara
Transtornos oculares			
Visão turva	Comum	Comum	Desconhecida*
Síndrome intraoperatória da íris frouxa (IFIS)			Desconhecida**
Olhos secos		Incomum	
Glaucoma		Desconhecida*	

Deficiência visual			Desconhecida*
Transtornos cardíacos			
Palpitações			Incomum
<i>Torsade de pointes</i>		Desconhecida*	
Prolongamento do QT ao eletrocardiograma		Desconhecida*	
Fibrilação atrial			Desconhecida*
Arritmia			Desconhecida*
Taquicardia			Desconhecida*
Transtornos vasculares			
Hipotensão Ortostática			Incomum
Transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais			
Epistaxe			Desconhecida*
Congestão nasal			Incomum
Rinite			Incomum
Secura nasal		Incomum	
Dispneia			Desconhecida*
Disfonia		Desconhecida*	
Transtornos gastrointestinais			
Boca seca	Comum	Muito comum	
Dispepsia	Comum	Comum	
Constipação	Comum	Comum	Incomum
Náusea		Comum	Incomum
Dor abdominal		Comum	
Doença do refluxo gastroesofágico		Incomum	
Diarreia			Incomum
Garganta seca		Incomum	
Êmese		Rara*	Incomum
Obstrução do cólon		Rara	
Impactação fecal		Rara	
Íleo		Desconhecida*	
Desconforto abdominal		Desconhecida*	
Transtornos hepatobiliares			
Doença hepática		Desconhecida*	
Teste de função hepática anormal		Desconhecida*	
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo			
Prurido	Incomum	Rara*	Incomum
Pele seca		Incomum	
Erupção cutânea		Rara*	Incomum
Urticária		Muito rara*	Incomum
Angioedema		Muito rara*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson			Muito rara
Eritema multiforme		Muito rara*	Desconhecida*
Dermatite esfoliativa		Desconhecida*	Desconhecida*
Fotossensibilidade			Desconhecida*
Transtornos osteomusculares e do tecido conjuntivo			
Fraqueza muscular		Desconhecida*	
Distúrbios renais e urinários			
Retenção urinária***	Incomum	Rara	
Dificuldade na micção		Incomum	
Insuficiência renal		Desconhecida*	
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas			
Distúrbios de ejaculação	Comum		Comum
Priapismo			Muito rara
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Fadiga	Comum	Incomum	
Edema periférica		Incomum	
Astenia			Incomum

#: As RAMs da solifenacina e tansulosina incluídas nesta tabela são as listadas no Resumo das Características do Produto (SmPCs) de ambas as drogas. *: De relatórios pós-comercialização. Como estes eventos espontaneamente relatados são da experiência pós-

comercialização em todo o mundo, a frequência de eventos e o papel da solifenacina ou tansulosina e seu nexo de causalidade não podem ser determinados de forma confiável. **: De relatórios pós-marketing, observadas durante cirurgias de catarata e glaucoma. ***: ver advertências e precauções para utilização. **Segurança de longo prazo do VESOMNI:** O perfil de efeitos indesejáveis associado com tratamento por até um ano foi semelhante àquele observado nos estudos de 12 semanas. O produto é bem tolerado e nenhuma reação adversa específica foi associada ao uso a longo prazo. **Descrição das reações adversas selecionadas:** Para retenção urinária, consulte a seção Advertências e Precauções especiais de utilização. **Idosos:** A indicação terapêutica de VESOMNI, sintomas de armazenamento moderados a graves (urgência, frequência de micção aumentada) e sintomas de esvaziamento associados com HBP, é uma doença que afeta homens idosos. O desenvolvimento clínico de VESOMNI foi realizado em pacientes de 45 a 91 anos de idade, com média de idade de 65 anos. As reações adversas na população idosa foram similares na população mais jovem. **Notificação de suspeitas de reações adversas:** Notificar reações adversas suspeitas, após a autorização do medicamento é importante. Isto permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. **Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. Registro MS - 1.7717.0005.** Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. Solicitação de Informações Médicas: medinfo.br@astellas.com.

CONTRAINDICAÇÕES: VESOMNI É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE A QUAISQUER DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS OU A QUAISQUER DOS EXCIPIENTES; PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE; PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** VESOMNI DEVE SER USADO COM CUIDADO EM COMBINAÇÃO COM INIBIDORES FORTES DE CYP3A4.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.