

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zeliftan 6 mg/0,4 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje vrstvu s 6 mg solifenacin-sukcinátu, což odpovídá 4,5 mg solifenacinu a vrstvu s 0,4 mg tamsulosin-hydrochloridu, což odpovídá 0,37 mg tamsulosinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Tableta je červená, potahovaná, kulatá, bikonvexní, s vyraženým „6 04“ na jedné straně a o průměru 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně těžkých až těžkých jímacích symptomů (urgence, zvýšená frekvence močení) a mikčních symptomů spojených s benigní hyperplazií prostaty (BPH) u mužů, kteří adekvátně nereagují na léčbu monoterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži, včetně starších lidí

Jedna tableta přípravku Zeliftan (6 mg/0,4 mg) jednou denně, užívaná perorálně spolu s jídlem nebo nezávisle na jídle. Maximální denní dávka je jedna tableta přípravku Zeliftan (6 mg/0,4 mg).

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu nebyl studován. Avšak vliv na farmakokinetiku jednotlivých léčivých látek je dobře znám (viz bod 5.2). Přípravek Zeliftan lze používat u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 30 ml/min). Pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) je třeba léčit s opatrností a maximální denní dávka u těchto pacientů je jedna tableta přípravku Zeliftan (6 mg/0,4 mg) (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu nebyl studován. Avšak vliv na farmakokinetiku jednotlivých léčivých látek je dobře znám (viz bod 5.2).

Přípravek Zelifitan lze používat u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre ≤ 7). Pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7-9) je třeba léčit s opatrností a maximální denní dávka u těchto pacientů je jedna tableta přípravku Zelifitan (6 mg/0,4 mg). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre > 9) je použití přípravku Zelifitan kontraindikováno (viz bod 4.3).

Středně a vysoce účinné inhibitory cytochromu P450 3A4

Maximální denní dávka přípravku Zelifitan má být omezena na jednu tabletu (6 mg/0,4 mg). Přípravek Zelifitan má být používán s opatrností u pacientů současně léčených středně nebo vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, jako jsou např. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Neexistuje žádná relevantní indikace k použití solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu u dětí a dospívajících.

Způsob podání

Přípravek Zelifitan se užívá perorálně. Tableta s řízeným uvolňováním se musí polykat celá a zapíjet vodou, nemá se žvýkat, lámat nebo drtit.

4.3 Kontraindikace

- Pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti podstupující hemodialýzu (viz bod 5.2).
- Pacienti s těžkou poruchou jater (viz bod 5.2).
- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin, kteří jsou současně léčeni vysoce účinným inhibitorem cytochromu P450 (CYP) 3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.5).
- Pacienti se středně těžkým poškozením jater, kteří jsou současně léčeni vysoce účinným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.5).
- Pacienti se závažnými gastrointestinálními poruchami (včetně toxického megakolonu) myasthenia gravis nebo glaukomem s úzkým úhlem a pacienti s rizikem těchto onemocnění.
- Pacienti s anamnézou ortostatické hypotenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Zelifitan má být používán s opatrností u pacientů s:

- těžkou poruchou funkce ledvin,
- rizikem retence moči,
- gastrointestinálními obstrukčními poruchami,
- rizikem snížení gastrointestinální motility,
- hiátovou hernií/gastroezofageálním refluxem nebo u těch, kteří současně užívají léčivé přípravky (jako jsou bisfosfonáty), které mohou vyvolat nebo zhoršit ezofagitidu,
- autonomní neuropatií.

Pacient má být pečlivě vyšetřen s cílem vyloučit ostatní onemocnění, jejichž příznaky mohou být shodné s příznaky benigní hyperplazie prostaty.

Před zahájením léčby přípravkem Zelifitan mají být posouzeny jiné možné příčiny častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin). Je-li přítomna infekce močových cest, má být zahájena odpovídající antibakteriální léčba.

U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou předcházející výskyt syndromu dlouhého QT intervalu a hypokalemie, kteří jsou léčeni solifenacin sukcinátem, bylo pozorováno prodloužení QT intervalu a výskyt Torsade de pointes.

U pacientů, kteří užívají solifenacin-sukcinát a tamsulosin, byl hlášen výskyt angioedému s obstrukcí dýchacích cest. Pokud dojde k výskytu angioedému, podávání přípravku Zeliftan má být okamžitě ukončeno a nemá být znovu zahajováno. Má být zavedena příslušná léčba a/nebo jiná opatření.

U některých pacientů užívajících solifenacin-sukcinát byla hlášena anafylaktická reakce. U pacientů, u kterých dojde k anafylaktické reakci, musí být podávání přípravku Zeliftan okamžitě ukončeno a má být zavedena příslušná léčba a/nebo jiná opatření.

Stejně jako u jiných antagonistů α_1 -adrenoreceptorů může při léčbě tamsulosinem dojít v jednotlivých případech k poklesu krevního tlaku a v důsledku toho může ve vzácných případech dojít ke mdlobě. Pacienti, kteří zahajují léčbu přípravkem Zeliftan, mají být upozorněni, aby si při prvních příznacích ortostatické hypotenze (závrať, slabost) sedli nebo lehli, dokud tyto příznaky neodezní.

Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován během operací katarakty a glaukomu u některých pacientů současně či v minulosti léčených tamsulosin hydrochloridem. IFIS může zvýšit riziko očních komplikací během operace a po operaci. Zahajování léčby přípravkem Zeliftan u pacientů plánovaných k operaci katarakty nebo glaukomu se nedoporučuje. Přerušování léčby přípravkem Zeliftan 1-2 týdny před operací katarakty nebo glaukomu je považováno za užitečné, nicméně skutečný přínos tohoto přerušování nebyl stanoven. Během předoperační rozvahy mají oční specialisté vzít v úvahu, zda pacient indikovaný k operaci katarakty nebo glaukomu je nebo byl léčen přípravkem Zeliftan, aby byla zajištěna příslušná opatření k případnému zvládnutí IFIS během operace.

Přípravek Zeliftan má být používán s opatrností v kombinaci se středně a vysoce účinnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5) a nemá být používán v kombinaci s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, např. ketokonazolem, u pacientů se slabým metabolickým fenotypem CYP2D6 nebo těch, kteří užívají vysoce účinné inhibitory CYP2D6, např. paroxetin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání s jinými léčivými přípravky s anticholinergními vlastnostmi může mít za následek výraznější léčebný účinek i nežádoucí účinky. Mezi ukončením léčby přípravkem Zeliftan a zahájením jiné anticholinergní terapie je nutná přestávka přibližně 1 týden. Léčebný účinek solifenacinu může být snížen současným podáváním agonistů cholinergních receptorů.

Interakce s inhibitory CYP3A4 a CYP2D6

Současné podávání solifenacinu s ketokonazolem (silný inhibitor CYP3A4) (200 mg/den) vedlo k 1,4násobnému vzestupu C_{max} a dvojnásobnému vzestupu plochy pod křivkou (AUC) solifenacinu, zatímco ketokonazol v dávce 400 mg/den vedl k 1,5násobnému vzestupu C_{max} a 2,8násobnému vzestupu AUC solifenacinu.

Souběžné podávání tamsulosinu s ketokonazolem v dávce 400 mg/den vedlo k 2,2násobnému vzestupu C_{max} a 2,8násobnému vzestupu AUC tamsulosinu.

Vzhledem k tomu, že souběžné podávání s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, jako jsou ketokonazol, ritonavir, nelfinavir a itrakonazol, může vést ke zvýšené expozici solifenacinu i tamsulosinu, má být přípravek Zeliftan v kombinaci s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4 používán s opatrností.

Přípravek Zelifitan nemá být podáván společně s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4 u pacientů, kteří jsou také slabým metabolickým fenotypem CYP2D6 nebo kteří již užívají vysoce účinné inhibitory CYP2D6.

Souběžné podávání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu s verapamilem (středně účinný inhibitor CYP3A4) vedlo k přibližně 2,2násobnému vzestupu C_{max} a AUC tamsulosinu a přibližně k 1,6násobnému vzestupu C_{max} a AUC solifenacinu. Přípravek Zelifitan má být v kombinaci se středně účinnými inhibitory CYP3A4 používán s opatrností.

Souběžné podávání tamsulosinu se slabým inhibitorem CYP3A4 cimetidinem (400 mg každých 6 hodin) vedlo k 1,44násobnému vzestupu AUC tamsulosinu, zatímco hodnota C_{max} se významně nezměnila. Přípravek Zelifitan se v kombinaci se slabými inhibitory CYP3A4 může používat.

Souběžné podávání tamsulosinu s vysoce účinným inhibitorem CYP2D6 paroxetinem (20 mg/den) vedlo k 1,3 násobnému vzestupu C_{max} tamsulosinu a 1,6 násobnému vzestupu AUC. Přípravek Zelifitan se může používat s inhibitory CYP2D6.

Vliv enzymové indukce na farmakokinetiku solifenacinu a tamsulosinu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že solifenacin a tamsulosin jsou metabolizovány cytochromem CYP3A4, jsou možné farmakokinetické interakce s induktory CYP3A4 (např. rifampicin), neboť ty mohou snižovat plazmatické koncentrace solifenacinu a tamsulosinu.

Další interakce

Následná tvrzení vycházejí z informací dostupných pro jednotlivé léčivé látky.

Solifenacin

- Solifenacin může snižovat účinek léčivých přípravků, které stimulují motilitu gastrointestinálního traktu, jako jsou metoklopramid a cisaprid.
- Studie *in vitro* se solifenacinem prokázaly, že solifenacin v terapeutických koncentracích neinhibuje CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4. Proto se neočekávají žádné interakce mezi solifenacinem a léky metabolizovanými těmito enzymy CYP.
- Užívání solifenacinu neovlivnilo farmakokinetiku *R*-warfarinu nebo *S*-warfarinu ani jejich účinek na protrombinový čas.
- Užívání solifenacinu neprokázalo žádný účinek na farmakokinetiku digoxinu.

Tamsulosin

- Současné podávání s jiným antagonistou α_1 -adrenoreceptorů může snižovat krevní tlak.
- Při studii *in vitro* se volná frakce tamsulosinu v lidské plazmě nezměnila vlivem diazepam, propranololu, trichlormethiazidu, chlormadinonu, amitriptylinu, diklofenaku, glibenklamidu, simvastatinu nebo warfarinu. Tamsulosin nemění volnou frakci diazepam, propranololu, trichlormethiazidu nebo chlormadinonu. Diklofenak a warfarin však mohou zvýšit rychlost eliminace tamsulosinu.
- Současné podávání s furosemidem způsobuje pokles plazmatických hladin tamsulosinu, ale pokud hladiny zůstanou v normálním rozmezí, je souběžné použití přípustné.
- Studie *in vitro* s tamsulosinem prokázaly, že tamsulosin v terapeutických koncentracích neinhibuje CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4. Proto se neočekávají žádné interakce mezi tamsulosinem a léky metabolizovanými těmito enzymy CYP.
- Při současném podávání tamsulosinu s atenololem, enalapilem nebo theofylinem nebyly pozorovány žádné interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Vliv přípravku Zelifitan na fertilitu nebyl stanoven. Studie na zvířatech se solifenacinem nebo tamsulosinem nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu a časný embryonální vývoj (viz bod 5.3). Na základě krátkodobých i dlouhodobých studií s tamsulosinem byly pozorovány poruchy ejakulace. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy jako porucha ejakulace, retrográdní ejakulace a selhání ejakulace.

Těhotenství a kojení

Přípravek Zelifitan není určen k použití u žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie, které by stanovily účinky solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají však být informováni o možném výskytu závratě, rozmazaného vidění, únavy a méně často ospalosti, což může mít negativní vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Přípravek Zelifitan může způsobit anticholinergní nežádoucí účinky obecně mírné až střední závažnosti. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích provedených při vývoji kombinace solifenacin-sukcinátu (6 mg) a tamsulosin-hydrochloridu (0,4 mg) bylo sucho v ústech (9,5 %), následuje zácpa (3,2 %) a dyspepsie (včetně bolesti břicha, 2,4 %). Další časté nežádoucí účinky jsou závratě (včetně vertiga, 1,4 %), rozmazané vidění (1,2 %), únava (1,2 %) a poruchy ejakulace (včetně retrográdní ejakulace, 1,5 %). Nejzávažnější nežádoucí účinek, který byl pozorován v klinických studiích při léčbě solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem, je akutní retence moči (0,3 %, méně časté).

Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce uvádí sloupec „četnost solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu“ nežádoucí účinky, které byly pozorovány během dvojité zaslepených klinických studií provedených při vývoji solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu (na základě hlášení nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, které byly hlášeny nejméně dvěma pacienty a jejichž četnost výskytu byla vyšší než u placebo ve dvojité zaslepených studiích).

Sloupce „četnost solifenacin“ a „četnost tamsulosin“ odrážejí nežádoucí účinky (NÚ) dříve hlášené u jedné z jednotlivých složek (jak je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku (SPC) solifenacinu 5 a 10 mg a tamsulosinu 0,4 mg), které mohou nastat při užívání přípravku Zelifitan (některé z nich nebyly během programu klinického vývoje solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu pozorovány).

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů (SOC) / Preferovaný termín (PT)	Četnost NÚ pozorovaná během vývoje solifenacin- sukcinátu/tamsulosin- hydrochloridu	Četnost NÚ pozorovaná u jednotlivých složek	
		Solifenacin 5 mg a 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
Infekce a infestace			
Infekce močových cest		méně časté	
Cystitida		méně časté	
Poruchy imunitního systému			
Anafylaktická reakce		není známo*	
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená chuť k jídlu		není známo*	
Hyperkalemie		není známo*	
Psychiatrické poruchy			
Halucinace		velmi vzácné*	
Stav zmatenosti		velmi vzácné*	
Delirium		není známo*	
Poruchy nervového systému			
Závrať	časté	vzácné*	časté
Somnolence		méně časté	
Dysgeuzie		méně časté	
Bolest hlavy		vzácné*	méně časté
Synkopa			vzácné
Poruchy oka			
Rozmazané vidění	časté	časté	není známo*
Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS)			není známo**
Suché oči		méně časté	
Glaukom		není známo*	
Postižení zraku			není známo*
Srdeční poruchy			
Palpitace		není známo*	méně časté
Torsade de Pointes		není známo*	
Prodloužení QT intervalu na EKG		není známo*	
Fibrilace síní		není známo*	není známo*
Arytmie			není známo*
Tachykardie		není známo*	není známo*
Cévní poruchy			
Ortostatická hypotenze			méně časté

Třídy orgánových systémů (SOC) / Preferovaný termín (PT)	Četnost NÚ pozorovaná během vývoje solifenacin- sukcinátu/tamsulosin- hydrochloridu	Četnost NÚ pozorovaná u jednotlivých složek	
		Solifenacin 5 mg a 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Rinitida			méně časté
Suchost v nose		méně časté	
Dyspnoe			není známo*
Dysfonie		není známo*	
Epistaxe			není známo*
Gastrointestinální poruchy			
Sucho v ústech	časté	velmi vzácné	
Dyspepsie	časté	časté	
Zácpa	časté	časté	méně časté
Nauzea		časté	méně časté
Bolest břicha		časté	
Refluxní choroba jícnu		méně časté	
Průjem			méně časté
Sucho v krku		méně časté	
Zvracení		vzácné *	méně časté
Obstrukce tlustého střeva		vzácné	
Fekální impakce		vzácné	
Ileus		není známo*	
Břišní diskomfort		není známo*	
Poruchy jater a žlučových cest			
Poruchy jater		není známo*	
Abnormální výsledky jaterních testů		není známo*	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Pruritus	méně časté	vzácné*	méně časté
Suchá kůže		méně časté	
Vyrážka		vzácné*	méně časté
Kopřivka		velmi vzácné*	méně časté
Angioedém		velmi vzácné*	vzácné
Stevensův-Johnsonův syndrom			velmi vzácné
Erythema multiforme		velmi vzácné*	není známo*
Exfoliativní dermatitida		není známo*	není známo*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Svalová slabost		není známo*	

Třídy orgánových systémů (SOC) / Preferovaný termín (PT)	Četnost NÚ pozorovaná během vývoje solifenacin- sukcinátu/tamsulosin- hydrochloridu	Četnost NÚ pozorovaná u jednotlivých složek	
		Solifenacin 5 mg a 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
Poruchy ledvin a močových cest			
Retence moči***	méně časté	vzácné	
Obtížné močení		méně časté	
Porucha funkce ledvin		není známo*	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
Poruchy ejakulace včetně retrográdní ejakulace a selhání ejakulace	časté		časté
Priapismus			velmi vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava	časté	méně časté	
Periferní edém		méně časté	
Astenie			méně časté

#: Nežádoucí účinky (NÚ) solifenacinu a tamsulosinu uvedené v této tabulce jsou NÚ uvedené v souhrnu údajů o přípravku obou přípravků.

*: zaznamenáno po uvedení přípravku na trh. Protože tyto spontánně hlášené účinky jsou z celosvětových post-marketingových zkušeností, četnost těchto účinků a úlohu solifenacinu nebo tamsulosinu a jejich příčinných souvislostí nelze spolehlivě určit.

** : zaznamenáno po uvedení přípravku na trh, pozorované během operace katarakty a glaukomu.

***: viz bod 4.4.

Dlouhodobá bezpečnost solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu

Profil nežádoucích účinků pozorovaných při léčbě až do 1 roku byl podobný jako u 12týdenních studií. Kombinace solifenacin-sukcinátu a tamsulosin-hydrochloridu je dobře snášena a s dlouhodobým užíváním nebyly spojeny žádné zvláštní nežádoucí účinky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pro retenci moči viz bod 4.4

Starší pacienti

Terapeutická indikace přípravku Zelifitan, středně těžké a těžké příznaky zadržování moči (urgence, zvýšená frekvence močení) a příznaky obtížného močení spojeného s BPH, je onemocnění postihující starší muže. Klinický vývoj solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu byl proveden u pacientů ve věku 45 až 91 let, přičemž věkový průměr činil 65 let. Nežádoucí účinky u starší populace byly podobné jako u mladší populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování kombinace solifenacinu a tamsulosinu může potenciálně vést k těžkému anticholinergnímu účinku a akutní hypotenzi. Nejvyšší dávka náhodně užitá v průběhu klinické studie odpovídala 126 mg solifenacin-sukcinátu a 5,6 mg tamsulosin-hydrochloridu. Tato dávka byla dobře snášena po dobu 16 dnů, s mírným suchem v ústech, jakožto jediným hlášeným nežádoucím účinkem.

Léčba

V případě předávkování solifenacinem a tamsulosinem má být pacient léčen aktivním živočišným uhlím. Výplach žaludku je užitečný, pokud je proveden do 1 hodiny po požití, ale zvracení se nemá vyvolávat.

Příznaky předávkování mohou být, stejně jako u jiných anticholinergik, vzhledem k solifenacinové složce léčeny následovně:

- Těžké centrální anticholinergní účinky jako halucinace nebo výrazná excitace: léčit fysostigminem nebo karcholem.
- Křeče nebo výrazná excitace: léčit benzodiazepiny.
- Respirační insuficience: léčit umělou ventilací.
- Tachykardie: léčit symptomaticky v případě potřeby. Beta-blokátory mají být používány s opatrností, protože současné předávkování tamsulosinem by mohlo potenciálně vyvolat těžkou hypotenzi.
- Retence moči: léčit katetrizací.

Stejně jako u ostatních antimuskarinik je třeba při předávkování věnovat zvláštní pozornost pacientům se známým rizikem prodloužení QT intervalu (tj. s hypokalemií, bradykardií nebo současným podáváním léků, které prodlužují QT interval) a relevantních již existujících srdečních chorob (tj. ischemie myokardu, arytmie, městnavého srdečního selhání).

Akutní hypotenzi, která se může objevit po předávkování kvůli složce tamsulosin, je třeba léčit symptomaticky. Je nepravděpodobné, že by mohla pomoci hemodialýza, protože tamsulosin se ve vysoké míře váže na bílkoviny krevní plazmy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté α -adrenergických receptorů
ATC kód: G04CA53

Mechanismus účinku

Přípravek Zelifitan je kombinovaná tableta s fixní dávkou obsahující dvě léčivé látky, solifenacin a tamsulosin. Tyto léky mají nezávislé a vzájemně se doplňující mechanismy účinku při léčbě příznaků dolních cest močových (LUTS – lower urinary tract symptoms) spojených s benigní hyperplazií prostaty (BPH), s příznaky zadržování moči.

Solifenacin je kompetitivní a selektivní antagonist muskarinových receptorů a nemá relevantní afinitu k různým ostatním testovaným receptorům, enzymům a iontovým kanálům. Solifenacin má nejvyšší afinitu k muskarinovým M₃-receptorům, následovaným muskarinovými receptory M₁ a M₂.

Tamsulosin je antagonist α_1 -adrenoreceptoru (AR). Selektivně a kompetitivně se váže na postsynaptické α_1 -AR, zejména na podtypy α_{1A} a α_{1D} , a je to silný antagonist v tkáních dolních cest močových.

Farmakodynamické účinky

Tablety přípravku Zelifitan obsahují dvě léčivé látky s nezávislými a vzájemně se doplňujícími účinky při LUTS spojenými s BPH, s jímacími symptomy:

- Solifenacin zmírňuje potíže spojené s funkcí zadržování moči, které se vztahují k non-neuronálně uvolněnému acetylcholinu aktivujícímu M₃-receptory v močovém měchýři. Non-neuronálně uvolněný acetylcholin zvyšuje citlivost senzorické funkce urotelu a projevuje se jako nucení na močení (urgence) a zvýšená frekvence močení.
- Tamsulosin zlepšuje mikční symptomy (zvyšuje maximální průtok moči) tím, že zmírňuje obstrukci prostřednictvím uvolnění hladkého svalstva v prostatě, hrdla močového měchýře a močové trubice. Také zlepšuje příznaky zadržování moči (jímací symptomy).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost byla prokázána v pilotní studii fáze 3 u pacientů s LUTS spojených s BPH s mikčními (obstrukčními) symptomy s alespoň následující úrovní jímacích (iritačních) symptomů: ≥ 8 mikcí/24 hodin a ≥ 2 epizody urgencye/24 hodin.

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid prokázal ke konci studie statisticky významná zlepšení oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem v obou cílových parametrech, v celkovém mezinárodním skóre prostatických symptomů (IPSS – International Prostate Symptoms Score) a celkovém skóre urgencye a frekvence, a rovněž v sekundárních cílových parametrech urgencye, mikce, frekvence, průměrně vyloučeného objemu, nykturie, podskóre IPSS močení, podskóre IPSS zadržování moči, IPSS kvality života (QoL), OAB-q skóre obtěžování a OABq skóre kvality života související se zdravím (HRQoL – Health Related Quality of Life) zahrnující všechna podskóre (zvládnání problému, obavy, spánek a sociální aspekt).

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid prokázal významné zlepšení ve srovnání s tamsulosinem OCAS v celkovém skóre urgencye a frekvence, stejně jako ve frekvenci močení, v průměrném vyloučeném objemu moči za jednu mikci a podskóre IPSS zadržování moči. To bylo doprovázeno výrazným zlepšením v IPSS QoL a OAB-Q HRQoL celkovém skóre včetně všech podskóre. Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid navíc dle očekávání nebyl horší než tamsulosin OCAS v celkovém IPSS ($p < 0,001$) skóre.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid

Níže uvedené informace uvádějí farmakokinetické parametry po opakovaném podávání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu.

Studie relativní biologické dostupnosti po více dávkách prokázala, že podávání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu vede ke srovnatelné expozici jako při současném podání samostatných tablet solifenacinu a tamsulosinu OCAS ve stejných dávkách.

Absorpce

Po opakovaném podání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu se t_{max} solifenacinu pohyboval mezi 4,27 hodinami a 4,76 hodinami v různých studiích; t_{max} tamsulosinu se pohyboval mezi 3,47 hodinami a 5,65 hodinami. Odpovídající C_{max} hodnoty solifenacinu se pohybovaly mezi 26,5 ng/ml

a 32,0 ng/ml, zatímco hodnota C_{max} tamsulosinu se pohybovala mezi 6,56 ng/ml a 13,3 ng/ml. Hodnoty AUC solifenacinu se pohybovaly mezi 528 ng.h/ml a 601 ng.h/ml, a tamsulosinu mezi 97,1 ng.h/ml a 222 ng.h/ml. Absolutní biologická dostupnost solifenacinu je přibližně 90%, zatímco tamsulosinu se podle odhadu absorbuje 70 % až 79 %.

Studie vlivu jedné dávky jídla byla provedena se solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem dávkovaným nalačno, po nízkotučné, nízkokalorické snídani a po vysoce kalorické snídani s vysokým obsahem tuku. Po vysoce kalorické snídani s vysokým obsahem tuku bylo pozorováno 54% zvýšení u hodnoty C_{max} tamsulosinové složky solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu ve srovnání se stavem nalačno, zatímco AUC bylo zvýšeno o 33 %. Nízkotučná, nízkokalorická snídani neovlivnila farmakokinetiku tamsulosinu. Farmakokinetika solifenacinové složky nebyla ovlivněna ani nízkotučnou, nízkokalorickou snídani, ani vysoce kalorickou snídani s vysokým obsahem tuku.

Souběžné podávání solifenacinu a tamsulosinu OCAS vedlo k 1,19násobnému zvýšení C_{max} a 1,24násobnému zvýšení AUC tamsulosinu ve srovnání s AUC samostatně podaných tablet tamsulosinu OCAS. Nebyl zaznamenán žádný náznak svědčící o vlivu tamsulosinu na farmakokinetiku solifenacinu.

Eliminace

Po jednorázovém podání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu se biologický poločas $t_{1/2}$ solifenacinu pohyboval v rozmezí od 49,5 hodiny do 53,0 hodin a u tamsulosinu od 12,8 hodin do 14,0 hodin.

Opakované dávky verapamilu 240 mg jednou denně podávané se solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem vedly k 60% nárůstu C_{max} a 63% nárůstu AUC u solifenacinu, zatímco u tamsulosinu se C_{max} zvýšil o 115 % a AUC o 122 %. Změny v C_{max} a AUC nejsou považovány za klinicky relevantní.

Populační farmakokinetické analýzy dat studií fáze 3 ukázaly, že intraindividuální variabilita farmakokinetiky tamsulosinu souvisela s rozdíly ve věku, tělesné výšce a plazmatické koncentraci α_1 -kyselého glykoproteinu. Vyšší věk a α_1 -kyselý glykoprotein byly spojeny se zvýšením AUC, zatímco větší výška byla spojena se snížením AUC. Stejně faktory vedly k podobným změnám ve farmakokinetice solifenacinu. Kromě toho bylo zvýšení gama-glutamyl-transpeptidázy spojeno s vyššími hodnotami AUC. Tyto změny v AUC nejsou považovány za klinicky relevantní.

Informace o jednotlivých léčivých látkách používaných jako jednotlivé samostatné přípravky dotváří úplnost farmakokinetických vlastností solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu:

Solifenacin

Absorpce

U tablet solifenacinu je hodnota t_{max} nezávislá na dávce a dochází k ní 3 až 8 hodin po opakovaném podání dávky. C_{max} a AUC se zvyšují v poměru k dávce mezi 5 a 40 mg. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 90%.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem solifenacinu po nitrožilním podání je přibližně 600 l. Přibližně 98 % solifenacinu se váže na plazmatické bílkoviny, hlavně α_1 -kyselý glykoprotein.

Biotransformace

Solifenacin má nízký „first pass efekt“, je metabolizován pomalu. Solifenacin je ve velké míře metabolizován v játrech, primárně enzymem CYP3A4. Existují však také jiné metabolické cesty, které mohou přispět k metabolismu solifenacinu. Systémová clearance solifenacinu je přibližně 9,5 l/h. Po perorálním podání byl v plazmě kromě solifenacinu zjištěn ještě jeden farmakologicky aktivní metabolit

(4*R*-hydroxy solifenacin) a tři neaktivní metabolity (*N*-glukuronid, *N*-oxid a 4*R*-hydroxyl-*N*-oxid solifenacinu).

Eliminace

Po jednorázovém podání 10 mg [¹⁴C-značeného]-solifenacinu bylo detekováno přibližně 70 % radioaktivity v moči a 23 % ve stolici více než 26 dní. V moči je přibližně 11 % radioaktivity získáno zpět jako nezměněná léčivá látka; přibližně 18 % jako metabolit *N*-oxid, 9 % jako metabolit 4*R*-hydroxy-*N*-oxid a 8 % jako 4*R*-hydroxy metabolit (aktivní metabolit).

Tamsulosin

Absorpce

U tamsulosinu OCAS dochází k t_{max} 4 až 6 hodin po opakovaném podání dávky 0,4 mg/den. C_{max} a AUC se zvyšují v poměru k dávce mezi 0,4 a 1,2 mg. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 57 %.

Distribuce

Distribuční objem tamsulosinu po nitrožilním podání je přibližně 16 l. Přibližně 99 % tamsulosinu se váže na plazmatické bílkoviny, hlavně α_1 -kyselý glykoprotein.

Biotransformace

Tamsulosin má nízký „first pass efekt“, je metabolizován pomalu. Tamsulosin je ve velké míře metabolizován v játrech, primárně enzymy CYP3A4 a CYP2D6. Systémová clearance tamsulosinu je přibližně 2,9 l/h. Většina tamsulosinu je přítomna v plazmě ve formě nezměněné léčivé látky. Žádný z metabolitů nebyl účinnější než původní sloučenina.

Eliminace

Po jednorázovém podání 0,2 mg [¹⁴C-značeného]-tamsulosinu bylo po 1 týdnu vyloučeno přibližně 76 % radioaktivity v moči a 21 % ve stolici. V moči je přibližně 9 % radioaktivity získáno zpět jako nezměněný tamsulosin; přibližně 16 % jako sulfát o-deetylovaného tamsulosinu a 8 % jako kyselina o-ethoxyfenoxycetová.

Charakteristika u specifických skupin pacientů

Starší populace

V klinických farmakologických a biofarmaceutických studiích se věk pacientů pohyboval mezi 19 a 79 lety. Po podání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu byly nejvyšší průměrné hodnoty expozice nalezeny u starších pacientů, ačkoli došlo k téměř úplnému překrytí s jednotlivými hodnotami nalezenými u mladších pacientů. Toto bylo potvrzeno údaji populační farmakokinetické analýzy studií fáze 2 a 3. Přípravek Zelifitan se může používat u starších pacientů.

Porucha funkce ledvin

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid

Přípravek Zelifitan se může používat u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, ale má se používat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetika solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin. Následující tvrzení odráží dostupné informace o jednotlivých složkách, pokud jde o poruchu funkce ledvin.

Solifenacin

Hodnoty AUC a C_{max} solifenacinu u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyly výrazně odlišné od hodnot zjištěných u zdravých dobrovolníků. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) byla expozice solifenacinu významně větší než u kontrolní

skupiny, s nárůstem C_{max} přibližně o 30 %, AUC o více než 100 % a prodloužením $t_{1/2}$ o více než 60 %. Statisticky významný vztah byl pozorován mezi clearancí kreatininu a clearancí solifenacinu. Farmakokinetika u pacientů podstupujících hemodialýzu nebyla studována.

Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosinu byla porovnána u 6 pacientů s mírnou až středně těžkou ($30 \leq CrCl < 70$ ml/min/1,73 m²) nebo těžkou (< 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin s 6 zdravými subjekty ($CrCl > 90$ ml/min/1,73 m²). Zatímco byla pozorována změna v celkové plazmatické koncentraci tamsulosinu v důsledku pozměněné vazby na α_1 -kyselý glykoprotein, koncentrace nenavázaného (aktivního) tamsulosin-hydrochloridu, stejně jako vnitřní clearance, zůstaly relativně konstantní. Pacienti v konečném stádiu poruchy funkce ledvin ($CrCl < 10$ ml/min/1,73 m²) nebyli studováni.

Porucha funkce jater

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid

Přípravek Zelifan se může používat u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater, ale je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Farmakokinetika solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Následující tvrzení odráží dostupné informace o jednotlivých složkách, pokud jde o poruchu funkce jater.

Solifenacin

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7 až 9) nebyla hodnota C_{max} ovlivněna, hodnota AUC se zvýšila o 60 % a $t_{1/2}$ se zdvojnásobil. Farmakokinetika solifenacinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla studována.

Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosinu byla porovnána u 8 pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7 až 9) a 8 zdravých subjektů. Zatímco byla pozorována změna v celkové plazmatické koncentraci tamsulosinu v důsledku pozměněné vazby na α_1 -kyselý glykoprotein, koncentrace nenavázaného (aktivního) tamsulosinu se významně nezměnila a došlo jen k malé (32%) změně vnitřní clearance nenavázaného tamsulosinu. Tamsulosin nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Se solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem nebyly prováděny neklinické studie. Solifenacin a tamsulosin byly jednotlivě rozsáhle hodnoceny v testech toxicity na zvířatech a zjištěno bylo v souladu se známými farmakologickými účinky. Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro lidi na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, fertility, embryofetálního vývoje, genotoxicity a kancerogenního potenciálu a nevyvolávají obavy o zesílení nebo synergismu nežádoucích účinků při kombinaci solifenacinu a tamsulosinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vrstva tamsulosinu – vrstva s řízeným uvolňováním

Mikrokrytalická celulóza (E460)
Makrogol s vysokou molekulovou hmotností
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Magnesium-stearát (E470b)
Butylhydroxytoluen (E321)

Vrstva solifenacinu – vrstva s okamžitým uvolňováním

Hydrogenfosforečnan vápenatý (E341)
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Částečně substituovaná hyprolóza (E463)
Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E464)
Makrogol
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahující PA/Al/PVC/Al blistry nebo PA/Al/PVC/Al jednodávkové perforované blistry.

Velikost balení: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 nebo 200 tablet (v blistrech).

Velikost balení: 10 × 1, 20 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1, 90 × 1, 100 × 1 nebo 200 × 1 tableta (v jednodávkových perforovaných blistrech).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

73/208/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 3. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2023