

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Solifenacin/Tamsulosin Medreg 6 mg/0,4 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Červená kulatá bikonvexní potahovaná tableta, přibližně 9 mm v průměru, s vyraženým "T7S" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži, včetně starších osob

Jedna tableta přípravku Solifenacin/Tamsulosin Medreg (6 mg/0,4 mg) jednou denně užitá perorálně s jídlem nebo bez jídla. Maximální denní dávka je jedna tableta přípravku Solifenacin/Tamsulosin Medreg (6 mg/0,4 mg).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku přípravku Solifenacin/Tamsulosin Medreg nebyl studován. Nicméně účinek na farmakokinetiku jednotlivých léčivých látek je dobře znám (viz bod 5.2). Solifenacin/Tamsulosin Medreg může být použit u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 30 ml/min). Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) mají být léčeni s opatrností a maximální denní dávka u těchto pacientů je jedna tableta přípravku Solifenacin/Tamsulosin Medreg (6 mg/0,4 mg) (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku přípravku Solifenacin/Tamsulosin Medreg nebyl studován. Nicméně účinek na farmakokinetiku jednotlivých léčivých látek je dobře znám (viz bod 5.2). Solifenacin/Tamsulosin Medreg může být použit u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga ≤ 7). Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga 7-9) mají být léčeni s opatrností a maximální denní dávka u těchto pacientů je jedna

tableta přípravku Solifenacin/Tamsulosin Medreg (6 mg/0,4 mg). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh > 9) je užití přípravku Solifenacin/Tamsulosin Medreg kontraindikováno (viz bod 4.3).

Středně silné a silné inhibitory cytochromu P450 3A4

Maximální denní dávka přípravku Solifenacin/Tamsulosin Medreg má být omezena na jednu tabletu (6 mg/0,4 mg). Solifenacin/Tamsulosin Medreg má být užíván s opatrností u pacientů současně léčených středně silnými a silnými inhibitory CYP3A4, jako je např. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itrakonazol (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Neexistuje žádná relevantní indikace pro použití přípravku Solifenacin/Tamsulosin Medreg u dětí a dospívajících.

Způsob podání

Tableta se musí spolknout celá, neporušená, bez kousání nebo žvýkání. Tabletou nedrťte.

4.3 Kontraindikace

- Pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Pacienti podstupující hemodialýzu (viz bod 5.2),
- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2),
- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin, kteří jsou zároveň léčeni silným inhibitorem cytochromu P450 (CYP) 3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.5),
- Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater, kteří jsou zároveň léčeni silným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.5),
- Pacienti se závažnými gastrointestinálními stavy (včetně toxického megakolon), myasthenii gravis nebo glaukomem s úzkým úhlem a pacienti s rizikem vzniku těchto stavů,
- Pacienti s anamnézou ortostatické hypotenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid má být používán s opatrností u pacientů s:

- těžkou poruchou funkce ledvin,
- rizikem retence moči,
- gastrointestinálními obstrukčními poruchami,
- rizikem snížené gastrointestinální motility,
- hiátovou hernií/refluxní chorobou jícnu a/nebo při současném užívání léčivých přípravků (jako jsou bisfosfonáty), které mohou způsobit nebo zhoršit ezofagitidu,
- autonomní neuropatii.

Pacient má být vyšetřen pro vyloučení přítomnosti dalších stavů, které mohou způsobit symptomy podobné symptomům benigní hyperplázie prostaty.

Jiné možné příčiny častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin) mají být posouzeny před zahájením léčby solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem. Je-li přítomna infekce močových cest, musí být zahájena příslušná antibiotická léčba.

Prodloužení QT intervalu a torsade de pointes byly sledovány u pacientů s rizikovými faktory, jako například preexistující syndrom dlouhého QT a hypokalémie, kteří jsou léčeni solifenacin-sukcinátem.

Angioedém s obstrukcí dýchacích cest byl hlášen u některých pacientů léčených solifenacin-sukcinátem a tamsulosinem. Pokud se angioedém objeví, léčba solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem má být ukončena a nemá být znovu zahájena. Má být přijata vhodná léčba a/nebo opatření.

Anafylaktická reakce byla hlášena u některých pacientů léčených solifenacin-sukcinátem. U pacientů, u kterých se rozvinula anafylaktická reakce, má být léčba solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem ukončena a má být přijata vhodná léčba a/nebo opatření.

Stejně jako u ostatních antagonistů alfa₁-adrenergických receptorů může při léčbě tamsulosinem v individuálních případech dojít k poklesu krevního tlaku a v důsledku toho, zřídka, k synkopě. Pacienti, kteří zahajují léčbu solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem, mají být poučeni, aby si při prvních známkách ortostatické hypotenze (závratě, slabost) sedli nebo lehli, dokud tyto příznaky nevyjmí.

Peroperační syndrom vlající 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 zvyšovat riziko očních komplikací během operace a po operaci. Z tohoto důvodu se zahajování léčby solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem u pacientů plánovaných k operaci katarakty nebo glaukomu nedoporučuje. Přerušeni léčby solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem 1-2 týdny před operací katarakty nebo glaukomu je považováno za užitečné, nicméně přínos tohoto přerušeni nebyl stanoven. Během předoperačního posouzení mají chirurgové a oftalmologické týmy vzít v úvahu, zda pacienti indikovaní k operaci katarakty nebo glaukomu jsou nebo byli léčeni solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem, aby byla zajištěna příslušná opatření k případnému zvládnutí IFIS během operace.

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid je třeba užívat s opatrností v kombinaci se středně silnými a silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5) a nemá být podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4, jako např. ketokonazolem, u pacientů s fenotypem se sníženou metabolickou kapacitou enzymu CYP2D6 nebo u pacientů, kteří užívají silné inhibitory CYP2D6, jako například paroxetin.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání s jinými léčivými přípravky s anticholinergními vlastnostmi může vést k zesílení terapeutických účinků i nežádoucích účinků. Po ukončení léčby solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem má být před zahájením jiné anticholinergní terapie ponechán interval zhruba jednoho týdne. Terapeutický účinek solifenacinu může být snížen současným podáváním agonistů cholinergních receptorů.

Interakce s CYP3A4 a CYP2D6 inhibitory

Současné podávání solifenacinu s ketokonazolem (silným inhibitorem CYP3A4) (200 mg/den) vedlo k 1,4násobnému vzestupu C_{max} a 2,0násobnému 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.

Současné 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 současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4, jako např. ketokonazol, ritonavir, nelfinavir a itrakonazol, může vést ke zvýšené expozici jak solifenacinu, tak tamsulosinu, kombinace solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid má být užívána s opatrností v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4. Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid nemá být užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů, kteří mají zároveň fenotyp pomalého metabolizátora CYP2D6 nebo kteří již užívají silné inhibitory CYP2D6.

Současné podávání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu s verapamilem (středně silným inhibítozem CYP3A4) vedlo ke zhruba 2,2násobnému vzestupu C_{max} a AUC tamsulosinu a zhruba 1,6násobnému vzestupu C_{max} a AUC solifenacinu. Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid má být užíván s opatrností v kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A4.

Současné podávání tamsulosinu se slabým inhibítozem CYP3A4 cimetidinem (400 mg každých 6 hodin) vedlo k 1,44násobnému vzestupu AUC tamsulosinu, zatímco C_{max} nebyla výrazně změněna. Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid lze užívat se slabými inhibitory CYP3A4.

Současné podávání tamsulosinu se silným inhibítozem CYP2D6 paroxetinem (20 mg/den) vedlo k 1,3násobnému vzestupu C_{max} a 1,6násobnému vzestupu AUC tamsulosinu. Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid lze užívat s inhibitory CYP2D6.

Účinky enzymatické indukce na farmakokinetiku solifenacinu a tamsulosinu nebyly studovány. Jelikož jsou solifenacin a tamsulosin metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, jsou možné farmakokinetické interakce s induktory CYP3A4 (například rifampicinem), což může snižovat plazmatické hladiny solifenacinu a tamsulosinu.

Další interakce

Následující prohlášení odrážejí dostupné informace o jednotlivých léčivých látkách.

Solifenacin

- Solifenacin může snižovat účinek léčivých přípravků, které stimulují motilitu gastrointestinálního traktu, jako je metoklopramid a cisaprid.
- Studie provedené *in vitro* se solifenacinem prokázaly, že solifenacin při terapeutických koncentracích neinhibuje CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4. Proto nejsou očekávány interakce mezi solifenacinem a léčivy metabolizovanými těmito enzymy CYP.
- Podání solifenacinu nepozměňovalo farmakokinetiku *R*-warfarinu nebo *S*-warfarinu nebo jejich účinek na protrombinový čas.
- Podání solifenacinu nevykazovalo žádný účinek na farmakokinetiku digoxinu.

Tamsulosin

- Současné podávání jiných antagonistů alfa₁-adrenergických receptorů může vést k hypotenzivním účinkům.
- Za podmínek *in vitro* diazepam, propranolol, trichlormethiazid, chlormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin ani warfarin nemění volnou frakci tamsulosinu v lidské plazmě. Tamsulosin rovněž nemění volné frakce diazepamu, propranololu, trichlormethiazidu nebo chlormadinonu. Diklofenak a warfarin však mohou zvýšit rychlost eliminace tamsulosinu.
- Současné podávání furosemidu vyvolává pokles plazmatických hladin tamsulosinu, ale jelikož hladiny zůstávají v normálním rozmezí, souběžné používání je přijatelné.
- Studie *in vitro* s tamsulosinem prokázaly, že tamsulosin při terapeutických koncentracích neinhibuje CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4. Proto nejsou očekávány interakce mezi tamsulosinem a léčivy metabolizovanými těmito enzymy CYP.
- Při současném podávání tamsulosinu s atenolem, enalapilem nebo theofylinem nebyly zaznamenány žádné interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Vliv solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu na fertilitu nebyl stanoven. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky solifenacinu nebo tamsulosinu 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

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid není určen k použití u žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti však mají být informováni o možnosti vzniku závratí, rozmazaného vidění, únavy a méně často somnolence, která může negativně ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid může způsobovat anticholinergní nežádoucí účinky obecně mírné až střední závažnosti. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během klinických studií prováděných za účelem vývoje solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu bylo sucho v ústech (9,5 %), následovaný zácpou (3,2 %) a dyspepsií (včetně bolesti břicha; 2,4 %). Další nežádoucí účinky jsou závrať (včetně vertiga; 1,4 %), rozmazané vidění (1,2 %), únava (1,2 %) a poruchy ejakulace (včetně retrográdní ejakulace; 1,5 %). Akutní močová retence (0,3 %, méně časté) je jeden z nejzávažnějších nežádoucích účinků, který byl pozorován během léčby solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem během klinických studií.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce níže sloupec 'četnost NÚ pozorována během vývoje solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu' zohledňuje nežádoucí účinky (NÚ), které byly pozorovány během dvojité zaslepených klinických studií prováděných za účelem vývoje solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu (na základě hlášení nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, které byly hlášeny nejméně dvěma pacienty a vyskytly se s vyšší četností než u placebo ve dvojité zaslepených studiích).

Sloupce 'četnost NÚ pozorována u jednotlivých složek - solifenacinu' a 'četnost NÚ pozorována u jednotlivých složek - tamsulosinu' zohledňuje nežádoucí účinky dříve hlášené u jedné z jednotlivých složek (jak je uvedeno v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro solifenacin 5 mg a 10 mg a v SmPC pro tamsulosin 0,4 mg), které se mohou vyskytnout také při užívání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu (některé z nich nebyly během programu klinického vývoje solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu pozorovány).

Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: 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 $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů/ Preferované termíny	Četnost NÚ pozorována během vývoje solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu	Četnost NÚ pozorována u jednotlivých složek	
		Solifenacin 5 mg and 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
Infekce a infestace			
Infekce močových cest		Méně časté	
Cystitida		Méně časté	
Poruchy imunitního systému			

Třídy orgánových systémů/ Preferované termíny	Četnost NÚ pozorována během vývoje solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu	Četnost NÚ pozorována u jednotlivých složek	
		Solifenacin 5 mg and 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
Anafylaktická reakce		Není známo*	
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená chuť k jídlu		Není známo*	
Hyperkalémie		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 vlající duhovky (IFIS)			Není známo**
Suché oči		Méně časté	
Glaukom		Není známo*	
Porucha zraku			Není známo*
Srdeční poruchy			
Palpitace		Není známo*	Méně časté
Torsade de pointes		Není známo*	
Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu		Není známo*	
Fibrilace síní		Není známo*	Není známo*
Arytmie			Není známo*
Tachykardie		Není známo*	Není známo*
Cévní poruchy			
Ortostatická hypotenze			Méně časté
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 časté	

Třídy orgánových systémů/ Preferované termíny	Četnost NÚ pozorována během vývoje solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu	Četnost NÚ pozorována u jednotlivých složek	
		Solifenacin 5 mg and 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
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 tračnicku		Vzácné	
Zaklíněná stolice		Vzácné	
Ileus		Není známo*	
Břišní diskomfort		Není známo*	
Poruchy jater a žlučových cest			
Porucha jater		Není známo*	
Funkční jaterní test abnormální		Není známo*	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Pruritus	Méně časté	Vzácné*	Méně časté
Suchá kůže		Méně časté	
Vyrážka		Vzácné *	Méně časté
Urtikaria		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*	
Poruchy ledvin a močových cest			
Močová retence***	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

#: NÚ solifenacinu a tamsulosinu uvedené v této tabulce jsou NÚ uvedené v Souhrnu údajů o přípravku obou přípravků.

*: zaznamenáno po uvedení přípravku na trh. Vzhledem k tomu, že tyto spontánně hlášené příhody pocházejí z celosvětové zkušenosti po uvedení přípravku na trh, nelze jejich četnost a úlohu solifenacinu a tamsulosinu v jejich příčinách spolehlivě určit.

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

*** : viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Dlouhodobá bezpečnost solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu

Profil nežádoucích účinků pozorovaných při léčbě do 1 roku byl podobný profilu pozorovanému ve 12týdenních studiích. Přípravek je dobře snášen a nebyly zaznamenány žádné specifické nežádoucí účinky spojené s dlouhodobým užíváním.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Retence moči viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Starší pacienti

Terapeutická indikace solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu, středně závažné až závažné jímací příznaky (urgence, zvýšená frekvence mikce) a mikční příznaky spojené s BPH, je onemocnění postihující starší muže. Klinický vývoj solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu byl proveden u pacientů od 45 do 91 let, s průměrným věkem 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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování kombinací solifenacinu a tamsulosinu může potenciálně způsobovat závažné anticholinergní účinky a také akutní hypotenzi. Nejvyšší dávka solifenacin-sukcinátu podaná náhodně jednomu pacientovi během klinických studií odpovídá 126 mg solifenacin-sukcinátu a 5,6 mg tamsulosin-hydrochloridu. Tato dávka byla dobře snášena, jediným hlášeným nežádoucím účinkem bylo mírné sucho v ústech po dobu 16 dnů.

Léčba

V případě předávkování solifenacinem a tamsulosinem má být pacient léčen aktivním uhlím. Gastrická laváž je užitečná, pokud se provede do 1 hodiny, ale nemá se vyvolávat zvracení.

Podobně, jako je tomu v případě jiných anticholinergních přípravků, mají být příznaky léčeny následujícím způsobem:

- Závažné centrální anticholinergní účinky, jako jsou halucinace nebo silná excitace: léčba fysostigminem nebo karbacholem.
- Křeče nebo silná excitace: léčba benzodiazepiny.
- Respirační insuficience: léčba umělou ventilací.

- Tachykardie: symptomatická léčba v případě potřeby. Beta-blokátory mají být používány s opatrností, protože současné předávkování tamsulosinem by mohlo potenciálně vyvolat závažnou hypotenzi.
- Močová retence: léčba katetrizací.

Podobně jako je tomu u jiných antimuskarinových látek, je třeba v případě předávkování věnovat zvláštní pozornost pacientům se známým rizikem prodloužení QT intervalu (tj. s hypokalémií, bradykardií nebo se současným podáváním léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QT interval) a s relevantními již dříve existujícími srdečními chorobami (například ischemií myokardu, arytmií, městnavým srdečním selháním).

Akutní hypotenze, která se může vyskytnout po předávkování kvůli tamsulosinové složce, má být léčena symptomaticky. Dialýza nebude pravděpodobně mít žádoucí efekt, protože tamsulosin se ve velmi vysoké míře váže na bílkoviny krevní plazmy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté alfa-adrenergických receptorů, ATC kód: G04CA53

Mechanismus účinku

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid je tableta s fixní kombinací dávek obsahující dvě léčivé látky, solifenacin a tamsulosin. Tyto léčivé přípravky mají nezávislé a komplementární mechanismy účinku při léčbě symptomů dolních cest močových (LUTS, *lower urinary tract symptoms*) spojené s BPH, s jímacími příznaky.

Solifenacin je kompetitivním a selektivním antagonistou muskarinových receptorů a nevykazuje žádnou relevantní afinitu k různým jiným testovaným receptorům, enzymům a iontovým kanálům. Solifenacin má nejvyšší afinitu k muskarinovým M₃-receptorům, následovaným muskarinovými M₁- a M₂-receptory.

Tamsulosin je antagonistou alfa₁-adrenoreceptoru (AR). Váže se selektivně a kompetitivně na postsynaptické alfa₁-ARs, převážně na jejich podtypy označované alfa_{1A} a alfa_{1D} a je potentním antagonistou v tkáních dolních cest močových.

Farmakodynamické účinky

Tablety solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu obsahují dvě léčivé látky s nezávislými a komplementárními účinky při léčbě LUTS spojeným s BPH, s jímacími příznaky:

Solifenacin zmírňuje potíže spojené s funkcí zadržování moči, které souvisí s non-neuronálně uvolňovaným acetylcholinem aktivujícím M₃-receptory v močovém měchýři. Non-neuronálně uvolňovaný acetylcholin zvyšuje citlivost senzorických funkcí urotelu a projevuje se jako urgence a zvýšená frekvence močení.

Tamsulosin zlepšuje mikční příznaky (zvyšuje maximální rychlost průtoku moči) relaxací hladkého svalstva prostaty, hrdla močového měchýře a močové trubice, čímž dochází k uvolnění obstrukce. Zlepšuje také jímací příznaky.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid prokázal statisticky významná zlepšení ke konci studie oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem v obou cílových parametrech, v celkovém mezinárodním skóre prostatických příznaků (IPSS, *International Prostate Symptoms Score*) a celkovém skóre urgencye a frekvence (*Total Urgency and Frequency Score*), a rovněž v sekundárních

cílových parametrech urgency, frekvence mikce, průměrně vyloučeného objemu, nykturie, podskóre IPSS močení, podskóre IPSS zadržování moči, IPSS kvality života (QoL, *quality of life*), skóre obtíží podle dotazníku hyperaktivního močového měchýře (OAB-q, *Overactive Bladder questionnaire*) a OAB-q skóre kvality života související se zdravím (HRQoL, *Health Related Quality of Life*) zahrnující všechna podskóre (vyrovnávání se s problémy, obavy, spánek a sociální aspekt). Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid vykazoval ve srovnání s tamsulosinem OCAS (perorální systém s řízeným uvolňováním, *Oral Controlled Absorption System*) výrazným zlepšením v celkovém skóre urgency a frekvence, stejně jako ve frekvenci močení, v průměrném vyloučeném objemu moči za jednu mikci a podskóre IPSS zadržování moči. To bylo doprovázeno významným zlepšením v IPSS QoL a OAB-q HRQoL celkovém skóre včetně všech podskóre. Podle očekávání navíc nebyl solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid 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 podávání samostatných tablet solifenacinu a tamsulosinu OCAS ve stejné dávce.

Absorpce

Po opakovaných dávkách solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu se t_{max} solifenacinu v různých studiích pohyboval mezi 4,27 hodinami a 4,76 hodinami; t_{max} tamsulosinu mezi 3,47 hodinami a 5,65 hodinami. Odpovídající hodnoty C_{max} solifenacinu se pohybovaly mezi 26,5 ng/ml a 32,0 ng/ml, zatímco hodnoty C_{max} tamsulosinu 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 u tamsulosinu se odhaduje, že se absorbuje 70 % až 79 %.

Byla provedena studie účinku jedné dávky jídla s podáním solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu nalačno, po snídani s nízkým obsahem tuku a s nízkým obsahem kalorií a po snídani s vysokým obsahem tuku a vysokým obsahem kalorií. Po vysoce kalorické snídani s vysokým obsahem tuku bylo pozorováno 54% zvýšení u hodnoty C_{max} pro tamsulosinovou složku solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu ve srovnání se stavem nalačno, zatímco AUC bylo zvýšeno o 33 %. Snídaně s nízkým obsahem tuků a kalorií neměla vliv na farmakokinetiku tamsulosinu. Farmakokinetiku solifenacinové složky neovlivnila ani snídaně s nízkým obsahem tuku a nízkou kalorickou hodnotou, ani snídaně s vysokým obsahem tuku a vysokou kalorickou hodnotou.

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

Eliminace

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

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

Populační farmakokinetické analýzy dat studií fáze 3 ukázaly, že intraindividuální variabilita farmakokinetiky tamsulosinu souvisí s rozdíly ve věku, tělesné výšce a plazmatických koncentracích kyselého α_1 -glykoproteinu. Vyšší věk a zvýšení kyselého α_1 -glykoproteinu bylo spojeno 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 AUC nejsou považovány za klinicky relevantní.

Informace o jednotlivých léčivých látkách používaných jako jednotlivé samostatné přípravky doplňují farmakokinetické vlastnosti solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu:

Solifenacin

Absorpce

U tablet solifenacinu hodnota t_{max} nezávisí na dávce a je dosažena po 3 až 8 hodinách po opakovaném podání dávky. Hodnoty C_{max} a AUC vzrůstají úměrně dávce mezi 5 a 40 mg. Absolutní biologická dostupnost je zhruba 90 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem solifenacinu po intravenózním podání je zhruba 600 L. Zhruba 98 % solifenacinu je vázáno na bílkoviny krevní plazmy, především na kyselý α_1 -glykoprotein.

Biotransformace

Solifenacin má nízký efekt prvního průchodu játry (*first pass effect*), je metabolizován pomalu. Solifenacin je v rozsáhlé míře metabolizován játry, především prostřednictvím enzymu CYP3A4. Existují však alternativní metabolické dráhy, které mohou přispívat k metabolismu solifenacinu. Systémová clearance solifenacinu je zhruba 9,5 L/h. Po perorálním podání byly v krevní plazmě navíc k solifenacinu identifikovány jeden farmakologicky aktivní (4R-hydroxysolifenacin) a tři neaktivní metabolity (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxy-N-oxid solifenacinu).

Eliminace

Po jednorázovém podání 10 mg [^{14}C -značeného]-solifenacinu bylo detekováno přibližně 70 % radioaktivity v moči a 23 % ve stolici v průběhu 26 dnů. V moči se vyskytuje přibližně 11 % radioaktivity jako nezměněná léčivá látka; zhruba 18 % jako N-oxidový metabolit, 9 % jako 4R-hydroxy-N-oxidový metabolit a 8 % jako 4R-hydroxy metabolit (aktivní metabolit).

Tamsulosin

Absorpce

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

Distribuce

Distribuční objem tamsulosinu po intravenózním podání je přibližně 16 L. Zhruba 99 % tamsulosinu je vázáno na bílkoviny krevní plazmy, především na kyselý α_1 -glykoprotein.

Biotransformace

Tamsulosin má nízký efekt prvního průchodu játry, je metabolizován pomalu. Tamsulosin je ve značné míře metabolizován játry, především prostřednictvím enzymů CYP3A4 a CYP2D6. Systémová clearance tamsulosinu je přibližně 2,9 L/h. Většina tamsulosinu je v plazmě přítomna v nezměněné formě.

Žádný z metabolitů nevykazuje aktivitu vyšší než původní sloučenina.

Eliminace

Po jednorázovém podání 0,2 mg [^{14}C -značeného]-tamsulosinu bylo po 1 týdnu vyloučeno přibližně 76 % radioaktivity moči a 21 % stolicí. V moči se přibližně 9 % radioaktivity vyloučí jako nezměněný tamsulosin; přibližně 16 % jako sulfát o-deethylovaného tamsulosinu a 8 % jako kyselina o-ethoxyfenoxycetová.

Charakteristika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

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 zjištěny u starších osob, ačkoli se téměř zcela překrývaly s jednotlivými hodnotami zjištěnými u mladších osob. Toto bylo potvrzeno údaji populační farmakokinetické analýzy studií fáze 2 a 3. Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid se může používat u starších pacientů.

Porucha funkce ledvin

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid 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 prohlášení odráží dostupné informace o jednotlivých složkách týkající se poruchy funkce ledvin.

Solifenacin

AUC a C_{max} solifenacinu u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyly významně odlišné od hodnot zjištěných u zdravých dobrovolníků. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) byla expozice solifenacinu významně vyšší než u kontrol, se zvýšením C_{max} o zhruba 30 %, AUC o více než 100 % a $t_{1/2}$ o více než 60 %. Byl pozorován statisticky významný vztah mezi clearance kreatininu a clearance solifenacinu.

U pacientů podstupujících hemodialýzu nebyla farmakokinetika studována.

Tamsulosin

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

Porucha funkce jater

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid 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 prohlášení odráží dostupné informace o jednotlivých složkách týkající se poruchy funkce jater.

Solifenacin

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga 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 se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga 7 až 9) a 8 zdravých subjektů. Ačkoli byla pozorována změna celkové plazmatické koncentrace tamsulosinu v důsledku změny vazby na kyselý α_1 -glykoprotein, koncentrace nenavázaného (aktivního) tamsulosinu se významně nezměnila a došlo jen k mírné (32%) změně vnitřní clearance nenavázaného tamsulosinu. Tamsulosin nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie se solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem nebyly provedeny.

Solifenacin a tamsulosin byly jednotlivě rozsáhle hodnoceny v testech toxicity na zvířatech a zjištění

byla v souladu se známými farmakologickými účinky. Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní nebezpečí pro člověka 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

Jádro tablety

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Sodná sůl kroskarmelózy (E468)
Červený oxid železitý (E172)
Magnesium-stearát (E470b)
Polyethylenoxid 7000K
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza 2910 (E464)
Červený oxid železitý (E172)
Makrogol
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

oPA/Al/PVC/Al blistry obsahující 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 nebo 200 tablet s řízeným uvolňováním nebo oPA/Al/PVC/Al perforované jednodávkové blistry obsahující 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 nebo 200 x 1 tablet s řízeným uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město

110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

73/005/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 6. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 2. 2026