

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Beplasot 6 mg/0,4 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 6 mg solifenacinsukcinata, što odgovara 4,5 mg solifenacina, i 0,4 mg tamsulozinklorida, što odgovara 0,37 mg tamsulozina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem

Tableta je crvena, obložena filmom, okrugla, bikonveksna, promjera oko 9 mm i s utisnutom oznakom "T7S" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje umjerenih do teških simptoma zadržavanja mokraće (neodgodiva potreba za mokrenjem, povećana učestalost mokrenja) i simptoma pražnjenja mokraćnog mjehura udruženih s benignom hiperplazijom prostate (BHP) u muškaraca koji nemaju adekvatan odgovor na monoterapiju.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli muškarci, uključujući starije osobe

Jedna Beplasot tableta (6 mg/0,4 mg) uzeta oralno jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Maksimalna dnevna doza je jedna Beplasot tableta (6 mg/0,4 mg).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku lijeka Beplasot nije ispitan. Međutim, dobro je poznat učinak na farmakokinetiku pojedinačnih djelatnih tvari (vidjeti dio 5.2). Beplasot se može primjenjivati u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina > 30 ml/min). Bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min) se mora liječiti uz oprez, a maksimalna dnevna doza u tih bolesnika je jedna Beplasot tableta (6 mg/0,4 mg) (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku lijeka Beplasot nije ispitan. Međutim, dobro je poznat učinak na farmakokinetiku pojedinačnih djelatnih tvari (vidjeti dio 5.2). Beplasot se može primjenjivati u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh indeks ≤ 7). Bolesnike s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh indeks: 7-9) se mora liječiti uz oprez, a maksimalna dnevna doza u tih bolesnika je jedna Beplasot tableta (6 mg/0,4 mg). Primjena lijeka

Beplasot u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh indeks > 9) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Umjereni i snažni inhibitori citokroma P450 3A4

Maksimalna dnevna doza lijeka Beplasot se mora ograničiti na jednu tabletu (6 mg/0,4 mg). Beplasot se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se istodobno liječe umjerenim ili snažnim inhibitorima CYP3A4, npr. verapamilom, ketokonazolom, ritonaviro, nelfinavirom, itraconazolom (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne indikacije za primjenu lijeka Beplasot u djece i adolescenata.

Način primjene

Tableta se mora progutati cijela, u komadu, ne smije se gristi niti žvakati. Tableta se ne smije drobiti.

4.3. Kontraindikacije

- Bolesnici s preosjetljivošću na jednu ili obje djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- Bolesnici na hemodijalizi (vidjeti dio 5.2),
- Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2),
- Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji se liječe i snažnim inhibitorom citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. ketokonazolom (vidjeti dio 4.5),
- Bolesnici s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije koji se liječe i snažnim inhibitorom CYP3A4, npr. ketokonazolom (vidjeti dio 4.5),
- Bolesnici s teškim bolestima probavnog sustava (uključujući toksični megakolon), miastenijom gravis ili glaukomom uskog kuta te bolesnici u kojih postoji rizik od tih bolesti,
- Bolesnici s ortostatskom hipotenzijom u anamnezi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s:

- teškim oštećenjem bubrežne funkcije,
- rizikom od retencije mokraće,
- opstruktivnim poremećajima probavnog sustava,
- rizikom od usporenog motiliteta probavnog sustava,
- hijatalnom hernijom/gastroezofagealnim refluksom i/ili bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu uzrokovati ili dovesti do egzacerbacije ezofagitisa (poput bisfosfonata),
- autonomnom neuropatijom.

Bolesnika se mora pregledati kako bi se isključila prisutnost drugih bolesti koje mogu uzrokovati simptome slične simptomima benigne hiperplazije prostate.

Prije početka liječenja solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom, u bolesnika se mora napraviti procjena drugih mogućih uzroka učestalog mokrenja (zatajenje srca ili bubrežna bolest). Ako bolesnik ima infekciju mokraćnih putova, mora se uvesti odgovarajuća antibiotska terapija.

U bolesnika liječenih solifenacinsukcinatom koji su imali faktore rizika poput postojećeg sindroma dugog QT-intervalu i hipokalemije, primijećeni su produljenje QT-intervalu i *torsade de pointes*.

U nekih bolesnika liječenih solifenacinsukcinatom i tamsulozinom prijavljen je angioedem praćen opstrukcijom dišnih putova.

Ako se pojavi angioedem, liječenje solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom mora se prekinuti i ne smije se ponovno započinjati. Potrebno je uvesti odgovarajuću terapiju i/ili mjere.

U nekih bolesnika liječenih solifenacinsukcinatom prijavljena je anafilaktička reakcija.

U bolesnika u kojih se razvije anafilaktička reakcija mora se prekinuti liječenje solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom te uvesti odgovarajuća terapija i/ili mjere.

Kao i kod primjene drugih antagonista alfa-1-adrenoreceptora, tijekom liječenja tamsulozinom može u individualnim slučajevima doći do pada krvnog tlaka, što u rijetkim slučajevima za posljedicu može imati sinkopu. Bolesnike koji započinju liječenje solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom mora se uputiti da na prve znakove ortostatske hipotenzije (omaglica, slabost) sjednu ili legnu dok se simptomi ne povuku.

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS, jedna vrsta sindroma male zjenice), primijećen je tijekom operacije katarakte i glaukoma u nekih bolesnika koji su se u trenutku operacije ili prije toga liječili tamsulozinkloridom. IFIS može povećati rizik od očnih komplikacija tijekom i nakon operacije. Stoga se ne preporučuje započinjati liječenje solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom u bolesnika koji imaju dogovorenu operaciju katarakte ili glaukoma. Iako se smatra da bi moglo biti korisno prekinuti liječenje solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom 1-2 tjedna prije operacije katarakte ili glaukoma, stvarna korist od prekida liječenja nije utvrđena. Tijekom predoperativne obrade, kirurzi i oftalmološki timovi moraju razmotriti jesu li bolesnici kojima je dogovorena operacija katarakte ili glaukoma liječeni ili se liječe solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom, kako bi mogli osigurati sve potrebne mjere za zbrinjavanje IFIS-a tijekom operacije.

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji s umjerenim i snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5), a ne smije se primjenjivati u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4, npr. ketokonazolom, u bolesnika koji su fenotipski spori metabolizatori CYP2D6 ili koji uzimaju snažne inhibitore CYP2D6, npr. paroksetin.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena lijekova s antikolinergičkim djelovanjem može pojačati terapijske učinke i nuspojave. Nakon prekida liječenja solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom potrebno je pričekati približno tjedan dana prije uvođenja bilo kakve antikolinergičke terapije. Istodobna primjena agonista kolinergičkih receptora može umanjiti terapijski učinak solifencina.

Interakcije s inhibitorima CYP3A4 i CYP2D6

Istodobna primjena solifenacina i ketokonazola (snažnog inhibitora CYP3A4) (200 mg na dan) povećala je C_{max} solifenacina 1,4 puta, a područje ispod krivulje (AUC) 2,0 puta, dok je ketokonazol u dozi od 400 mg na dan povećao C_{max} solifenacina 1,5 puta, a AUC 2,8 puta.

Istodobna primjena tamsulozina i ketokonazola u dozi od 400 mg na dan povećala je C_{max} tamsulozina 2,2 puta, a AUC 2,8 puta.

Budući da istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4, poput ketokonazola, ritonavira, nelfinavira i itrakonazola, može povećati izloženost solifenacinu i tamsulozinu, solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4.

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se ne smije primjenjivati zajedno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 u bolesnika koji su fenotipski spori metabolizatori CYP2D6 ili koji već uzimaju snažne inhibitore CYP2D6.

Istodobna primjena solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida s verapamilom (umjerenim inhibitorom CYP3A4) povećala je C_{max} i AUC tamsulozina približno 2,2 puta, a C_{max} i AUC solifenacina približno

1,6 puta. Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji s umjerenim inhibitorima CYP3A4.

Istodobna primjena tamsulozina s cimetidinom, slabim inhibitorom CYP3A4 (400 mg svakih 6 sati), povećala je AUC tamsulozina 1,44 puta, dok se C_{max} nije značajno promijenio. Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se može primjenjivati sa slabim inhibitorima CYP3A4.

Istodobna primjena tamsulozina sa snažnim inhibitorom CYP2D6 paroksetinom (20 mg na dan), povećala je C_{max} tamsulozina 1,3 puta, a AUC 1,6 puta. Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se može primjenjivati s inhibitorima CYP2D6.

Učinak indukcije enzima na farmakokinetiku solifenacina i tamsulozina nije ispitivan. Budući da se solifenacin i tamsulozin metaboliziraju putem CYP3A4, moguće su farmakokinetičke interakcije s induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom), koje mogu smanjiti koncentraciju solifenacina i tamsulozina u plazmi.

Ostale interakcije

Sljedeće tvrdnje odražavaju dostupne informacije o pojedinačnim djelatnim tvarima.

Solifenacin

- Solifenacin može umanjiti učinak lijekova koji stimuliraju motilitet probavnog sustava, poput metoklopramida i cisaprida.
- *In vitro* ispitivanja solifenacina pokazala su da solifenacin u terapijskim koncentracijama ne inhibira CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4. Stoga se ne očekuju interakcije između solifenacina i lijekova koje metaboliziraju navedeni CYP enzimi.
- Primjena solifenacina nije izmijenila farmakokinetiku *R*-varfarina ni *S*-varfarina niti njihov učinak na protrombinsko vrijeme.
- Primjena solifenacina nije utjecala na farmakokinetiku digoksina.

Tamsulozin

- Istodobna primjena s drugim antagonistima alfa-1-adrenoreceptora može imati hipotenzivne učinke.
- Diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin i varfarin nisu izmijenili slobodnu frakciju tamsulozina u ljudskoj plazmi *in vitro*. Tamsulozin nije izmijenio slobodnu frakciju diazepama, propranolola, triklormetiazida ni klormadinona. Međutim, diklofenak i varfarin mogu povećati udio eliminacije tamsulozina.
- Istodobna primjena s furosemidom uzrokuje pad razine tamsulozina u plazmi, ali s obzirom da te razine ostaju unutar raspona normalnih vrijednosti, istodobna primjena je prihvatljiva.
- *In vitro* ispitivanja tamsulozina pokazala su da tamsulozin u terapijskim koncentracijama ne inhibira CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4. Stoga se ne očekuju interakcije između tamsulozina i lijekova koje metaboliziraju navedeni CYP enzimi.
- Nisu primijećene interakcije kada se tamsulozin primjenjivao istodobno s atenololom, enalaprilom ili teofilinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nisu ispitivani učinci solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida na plodnost. Istraživanja na životinjama provedena sa solifenacilom ili tamsulozinom ne ukazuju na štetne učinke na plodnost niti na rani embrionalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

U kratkotrajnim i dugotrajnim kliničkim ispitivanjima tamsulozina primijećeni su poremećaji ejakulacije. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi poremećaja ejakulacije, retrogradne ejakulacije i nemogućnosti ejakulacije.

Trudnoća i dojenje

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid nije indiciran za primjenu u žena.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, bolesnike je potrebno upozoriti na moguću pojavu omaglice, zamagljena vida, umora te manje često somnolencije, koje mogu negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid može uzrokovati antikolinergičke nuspojave, koje su općenito blage do umjerene težine. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja provedenih radi razvoja solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida bile su suha usta (9,5%), konstipacija (3,2%) i dispepsija (uključujući bol u abdomenu; 2,4%). Druge česte nuspojave su omaglica (uključujući vrtoglavicu; 1,4%), zamagljen vid (1,2%), umor (1,2%) i poremećaj ejakulacije (uključujući retrogradnu ejakulaciju; 1,5%). Akutna retencija mokraće (0,3%, manje česta nuspojava) je najozbiljnija nuspojava primijećena tijekom liječenja solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom u kliničkim ispitivanjima.

Tablični prikaz nuspojava

U niže navedenoj tablici, stupac u kojem se navodi učestalost nuspojava kod primjene solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida odnosi se na nuspojave primijećene tijekom dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja provedenih radi razvoja solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida (na temelju nuspojava povezanih s liječenjem koje su prijavila najmanje dva bolesnika i koje su prijavljene s većom učestalošću nego kod primjene placeba u dvostruko slijepim ispitivanjima).

Stupci u kojima se navodi učestalost nuspojava kod primjene solifenacina i tamsulozina odnose se na nuspojave prethodno prijavljene za jednu od pojedinačnih djelatnih tvari (navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za solifenacin od 5 mg i 10 mg te tamsulozin od 0,4 mg), koje se mogu javiti i kod primjene solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida (neke od njih nisu primijećene tijekom programa kliničkog razvoja solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida).

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Organski sustav/preferirani pojam	Učestalost nuspojava primijećena tijekom razvoja solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida	Učestalost nuspojava primijećena kod primjene pojedinačnih djelatnih tvari	
		solifenacin 5 mg i 10 mg [#]	tamsulozin 0,4 mg [#]
Infekcije i infestacije			
infekcija mokraćnih putova		manje često	
cistitis		manje često	
Poremećaji imunološkog sustava			
anafilaktička reakcija		nepoznato*	
Poremećaji metabolizma i prehrane			

Organski sustav/preferirani pojam	Učestalost nuspojava primijećena tijekom razvoja solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida	Učestalost nuspojava primijećena kod primjene pojedinačnih djelatnih tvari	
		solifenacin 5 mg i 10 mg [#]	tamsulozin 0,4 mg [#]
smanjen apetit		nepoznato*	
hiperkalijemija		nepoznato*	
Psihijatrijski poremećaji			
halucinacije		vrlo rijetko*	
stanje konfuzije		vrlo rijetko*	
delirij		nepoznato*	
Poremećaji živčanog sustava			
omaglica	često	rijetko*	često
somnolencija		manje često	
disgeuzija		manje često	
glavobolja		rijetko*	manje često
sinkopa			rijetko
Poremećaji oka			
zamagljen vid	često	često	nepoznato*
intraoperacijski sindrom meke šarenice (IFIS)			nepoznato**
suhe oči		manje često	
glaukom		nepoznato*	
oštećenje vida			nepoznato*
Srčani poremećaji			
palpitacije		nepoznato*	manje često
<i>torsade de pointes</i>		nepoznato*	
produljenje QT-intervalu na elektrokardiogramu		nepoznato*	
fibrilacija atrijska		nepoznato*	nepoznato*
aritmija			nepoznato*
tahikardija		nepoznato*	nepoznato*
Krvožilni poremećaji			
ortostatska hipotenzija			manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
rinitis			manje često
suhoća nosa		manje često	
dispneja			nepoznato*
disfonija		nepoznato*	
epistaksa			nepoznato*
Poremećaji probavnog sustava			
suha usta	često	vrlo često	

Organski sustav/preferirani pojam	Učestalost nuspojava primijećena tijekom razvoja solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida	Učestalost nuspojava primijećena kod primjene pojedinačnih djelatnih tvari	
		solifenacin 5 mg i 10 mg [#]	tamsulozin 0,4 mg [#]
dispepsija	često	često	
konstipacija	često	često	manje često
mučnina		često	manje često
bolovi u abdomenu		često	
gastroezofagealna refluksna bolest		manje često	
proljevi			manje često
suho grlo		manje često	
povraćanje		rijetko*	manje često
opstrukcija kolona		rijetko	
fekalna impakcija		rijetko	
ileus		nepoznato*	
nelagoda u abdomenu		nepoznato*	
Poremećaji jetre i žuči			
jetreni poremećaj		nepoznato*	
abnormalni testovi jetrene funkcije		nepoznato*	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
pruritus	manje često	rijetko*	manje često
suha koža		manje često	
osip		rijetko*	manje često
urtikarija		vrlo rijetko*	manje često
angioedem		vrlo rijetko*	rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom			vrlo rijetko
multiformni eritem		vrlo rijetko*	nepoznato*
eksfolijativni dermatitis		nepoznato*	nepoznato*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
mišićna slabost		nepoznato*	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
retencija mokraće ***	manje često	rijetko	
otežano mokrenje		manje često	
oštećenje bubrežne funkcije		nepoznato*	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
poremećaji ejakulacije, uključujući retrogradnu ejakulaciju i nemogućnost ejakulacije	često		često
prijapizam			vrlo rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
umor	često	manje često	

Organski sustav/preferirani pojam	Učestalost nuspojava primijećena tijekom razvoja solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida	Učestalost nuspojava primijećena kod primjene pojedinačnih djelatnih tvari	
		solifenacin 5 mg i 10 mg [#]	tamsulozin 0,4 mg [#]
periferni edem		manje često	
astenija			manje često

[#]: nuspojave primijećene kod primjene solifenacina i tamsulozina uključene u ovu tablicu su nuspojave navedene u sažecima opisa svojstava tih lijekova

*: nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da su spontane prijave prikupljene diljem svijeta tijekom postmarketinškog iskustva, učestalost događaja i uloga solifenacina ili tamsulozina te njihova uzročna povezanost s nuspojavama ne mogu se pouzdano utvrditi

** : nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet primijećene tijekom operacije katarakte i glaukoma

***: vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dugoročna sigurnost solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida

Profil nuspojava primijećen tijekom liječenja u trajanju do 1 godine bio je sličan onom primijećenom u 12-tjednim ispitivanjima. Lijek se dobro podnosi i nema posebnih nuspojava koje se povezuju s dugotrajnom primjenom lijeka.

Opis odabranih nuspojava

Za retenciju mokraće vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.

Starije osobe

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid je indiciran za liječenje umjerenih do teških simptoma zadržavanja mokraće (neodgodiva potreba za mokrenjem, povećana učestalost mokrenja) i simptoma pražnjenja mokraćnog mjehura udruženih s BHP-om, a to je bolest koja pogađa starije muškarce. Klinički razvoj solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida proveden je s bolesnicima u dobi od 45 do 91 godine, uz prosječnu dob od 65 godina. Nuspojave u starijoj skupini bolesnika bile su slične onima primijećenima u mlađoj skupini bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje kombinacijom solifenacina i tamsulozina može potencijalno izazvati teške antikolinergičke učinke uz akutnu hipotenziju. Najveća doza primijenjena slučajno tijekom kliničkog ispitivanja iznosila je 126 mg solifenacinsukcinata i 5,6 mg tamsulozinklorida. Ta se doza dobro podnosila te je jedina prijavljena nuspojava bila blaga suhoća usta tijekom 16 dana.

Liječenje

U slučaju predoziranja solifenacinom i tamsulozinom, bolesnika se mora liječiti aktivnim ugljenom. Ispiranje želuca je korisno ako se provede unutar 1 sata nakon predoziranja, ali ne smije se inducirati povraćanje.

Kao i kod drugih antikolinergika, simptomi predoziranja koje uzrokuje solifenacin mogu se liječiti na sljedeći način:

- teški antikolinergički učinci na središnji živčani sustav, poput halucinacija ili izraženog uzbuđenja: liječiti fizostigminom ili karbakolom
- konvulzije ili izraženo uzbuđenje: liječiti benzodiazepinima
- insuficijencija dišnog sustava: upotrijebiti respirator
- tahikardija: po potrebi liječiti simptomatski. Beta-blokatore se mora primjenjivati uz oprez jer istodobno predoziranje tamsulozinom može inducirati tešku hipotenziju.
- retencija mokraće: liječiti kateterizacijom

Kao i kod drugih antimuskarinika, u slučaju predoziranja, posebnu pozornost mora se posvetiti bolesnicima s poznatim rizikom od produljenja QT-intervalu (npr. hipokalijemijom, bradikardijom i istodobnom primjenom lijekova za koje je poznato da produljuju QT-interval) i relevantnim postojećim srčanim bolestima (npr. ishemijom miokarda, aritmijom, kongestivnim zatajenjem srca).

Akutnu hipotenziju, koja se nakon predoziranja može javiti zbog djelovanja tamsulozina, mora se liječiti simptomatski. Hemodijaliza vjerojatno neće pomoći jer se tamsulozin u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterpijska skupina: antagonisti alfa-adrenoreceptora, ATK oznaka: G04CA53

Mehanizam djelovanja

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid je tableta koja sadrži fiksnu kombinaciju dviju djelatnih tvari, solifenacina i tamsulozina. Te djelatne tvari imaju neovisne i komplementarne mehanizme djelovanja u liječenju simptoma donjih mokraćnih putova povezanih s BHP-om i praćenih simptomima zadržavanja mokraće.

Solifenacin je kompetitivan i selektivan antagonist muskarinskih receptora koji ne pokazuje značajan afinitet za brojne druge ispitivane receptore, enzime i ionske kanale. Solifenacin pokazuje najveći afinitet za muskarinske M3-receptore te muskarinske M1- i M2-receptore.

Tamsulozin je antagonist alfa-1-adrenoreceptora. Veže se selektivno i kompetitivno za postsinaptičke alfa-1-adrenoreceptore, osobito za podtipove alfa-1A i alfa-1D, te djeluje kao potentan antagonist u tkivima donjih mokraćnih putova.

Farmakodinamički učinci

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid tablete sastoje se od dviju djelatnih tvari koje neovisno i komplementarno djeluju na simptome donjih mokraćnih putova povezane s BHP-om i praćene simptomima zadržavanja mokraće.

Solifenacin ublažava tegobe povezane s funkcijom zadržavanja mokraće uzrokovane acetilkolinom koji se ne otpušta iz živčanih završetaka, a aktivira M3-receptore u mokraćnom mjehuru. Acetilholin koji se ne otpušta iz živčanih završetaka pojačava osjetljivost osjetilne funkcije uroepitela, što se manifestira kao neodgodiva potreba za mokrenjem i učestalije mokrenje.

Tamsulozin ublažava simptome pražnjenja mokraćnog mjehura (povećava maksimalnu brzinu protoka mokraće) tako što smanjuje opstrukciju opuštanjem glatkih mišića prostate, vrata mokraćnog mjehura i uretre. Ublažava i simptome zadržavanja mokraće.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost je dokazana u pivotalnom ispitivanju faze III, provedenom u bolesnika sa simptomima donjih mokraćnih putova povezanim s BHP-om i praćenima simptomima pražnjenja mokraćnog

mjehura (opstrukcije) te najmanje sljedećim stupnjem simptoma zadržavanja mokraće (nadraženosti): ≥ 8 mokrenja/24 sata i ≥ 2 epizode neodgovorne potrebe za mokrenjem/24 sata.

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid je od početka do kraja ispitivanja doveo do statistički značajnih poboljšanja u usporedbi s placebom s obzirom na dvije primarne mjere ishoda - ukupan rezultat prema Međunarodnom indeksu simptoma prostate (engl. *International Prostate Symptom Score*, IPSS) i ukupan rezultat za neodgovornu potrebu za mokrenjem i učestalost mokrenja - te s obzirom na sekundarne mjere ishoda: neodgovornu potrebu za mokrenjem, učestalost mokrenja, srednji izmokreni volumen po mokrenju, nokturiju, podrezultat za pražnjenje mokraćnog mjehura prema IPSS indeksu, podrezultat za zadržavanje mokraće prema IPSS indeksu, kvalitetu života prema IPSS indeksu, rezultat za razinu smetnji koje uzrokuju simptomi ('*bother score*') u upitniku za ocjenu prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (engl. *Overactive Bladder questionnaire*, OAB-q) te rezultat za kvalitetu života vezanu uz zdravlje prema OAB-q upitniku, uključujući sve podrezultate (nošenje s bolešću, zabrinutost, spavanje i društvene aktivnosti). Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se pokazao superiornim tamsulozinu u obliku s produljenim oslobađanjem (engl. *oral controlled absorption system*, OCAS) s obzirom na poboljšanje ukupnog rezultata za neodgovornu potrebu za mokrenjem i učestalost mokrenja te na poboljšanje učestalosti mokrenja, srednjeg izmokrenog volumena po mokrenju i podrezultata za zadržavanje mokraće prema IPSS indeksu. To je bilo praćeno značajnim poboljšanjima rezultata za kvalitetu života prema IPSS indeksu i ukupnog rezultata za kvalitetu života vezanu uz zdravlje prema OAB-q upitniku, uključujući sve podrezultate. Osim toga, solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid je bio neinferoran u odnosu na tamsulozin u obliku s produljenim oslobađanjem s obzirom na ukupan rezultat prema IPSS indeksu ($p < 0,001$), što je bilo i očekivano.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid

Informacije u nastavku odnose se na farmakokinetičke parametre nakon primjene višekratnih doza solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida.

Ispitivanje relativne biorasploživosti nakon višekratnih doza pokazalo je da primjena solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida dovodi do izloženosti usporedive s onom koja se postiže kod istodobne primjene zasebnih tableta solifenacina i tamsulozin tableta s produljenim oslobađanjem u istoj dozi.

Apsorpcija

Nakon višekratnih doza solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida, t_{max} solifenacina se u različitim ispitivanjima kretao u rasponu od 4,27 sati do 4,76 sati, a t_{max} tamsulozina u rasponu od 3,47 sati do 5,65 sati. Odgovarajuće vrijednosti C_{max} solifenacina kretale su se u rasponu od 26,5 ng/ml do 32,0 ng/ml, dok se C_{max} tamsulozina kretao u rasponu od 6,56 ng/ml do 13,3 ng/ml. Vrijednosti AUC-a solifenacina kretale su se između 528 ng.h/ml i 601 ng.h/ml, a tamsulozina između 97,1 ng.h/ml i 222 ng.h/ml. Apsolutna biorasploživost solifenacina iznosila je približno 90%, dok se apsorpcija tamsulozina procjenjuje na 70-79%.

Provedeno je ispitivanje učinka hrane na jednokratnu dozu lijeka, u kojoj je solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid primjenjivan natašte, nakon doručka s niskim udjelom masti i niskom kalorijskom vrijednošću te nakon doručka s visokim udjelom masti i visokom kalorijskom vrijednošću. Nakon doručka s visokim udjelom masti i visokom kalorijskom vrijednošću primijećeno je da se C_{max} tamsulozina u solifenacinsukcinatu/tamsulozinkloridu povećao za 54% u usporedbi s primjenom lijeka natašte, dok se AUC povećao za 33%. Doručak s niskim udjelom masti i niskom kalorijskom vrijednošću nije utjecao na farmakokinetiku tamsulozina. Na farmakokinetiku solifenacina nisu utjecali ni doručak s niskim udjelom masti i niskom kalorijskom vrijednošću ni doručak s visokim udjelom masti i visokom kalorijskom vrijednošću.

Istodobna primjena solifenacina i tamsulozina u obliku s produljenim oslobađanjem povećala je C_{max} tamsulozina 1,19 puta, a AUC 1,24 puta u usporedbi s AUC-om postignutim nakon primjene samo

tamsulozin tableta s produljenim oslobađanjem. Nije bilo pokazatelja koji bi ukazivali na to da tamsulozin utječe na farmakokinetiku solifenacina.

Eliminacija

Nakon jednokratne primjene solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida, $t_{1/2}$ solifenacina kretao se u rasponu od 49,5 sati do 53,0 sati, a $t_{1/2}$ tamsulozina u rasponu od 12,8 sati do 14,0 sati.

Višekratne doze verapamila od 240 mg jedanput na dan u kombinaciji s solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom povećale su C_{max} solifenacina za 60%, a AUC za 63%, dok se C_{max} tamsulozina povećao za 115%, a AUC za 122%. Promjene C_{max} i AUC-a ne smatraju se klinički značajnima.

Populacijska farmakokinetička analiza podataka iz ispitivanja faze III pokazala je da intraindividualna varijabilnost farmakokinetike tamsulozina ovisi o razlikama u dobi, visini i koncentracijama alfa-1-kiselog glikoproteina u plazmi. Starija dob i povećana koncentracija alfa-1-kiselog glikoproteina bile su povezane s povećanjem AUC-a, dok je veća tjelesna visina bila povezana sa smanjenjem AUC-a. Isti su faktori doveli do sličnih promjena u farmakokinetici solifenacina. Osim toga, povećane razine gama-glutamil transpeptidaze bile su povezane s većim vrijednostima AUC-a. Te se promjene AUC-a ne smatraju klinički značajnima.

Informacije o pojedinačnim djelatnim tvarima kada su se primjenjivale kao zasebni lijekovi nadopunjuju farmakokinetička svojstva solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida:

Solifenacin

Apsorpcija

Kod primjene solifenacin tableta, t_{max} je neovisan o dozi, a postiže se 3-8 sati nakon primjene višekratnih doza. C_{max} i AUC se povećavaju proporcionalno dozi između 5 mg i 40 mg. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 90%.

Distribucija

Prividni volumen distribucije solifenacina nakon intravenske primjene iznosi približno 600 l. Približno 98% solifenacina veže se za proteine u plazmi, prvenstveno za alfa-1-kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Budući da se sporo metabolizira, solifenacin ima slabo izražen učinak prvog prolaza. Solifenacin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri, prvenstveno putem CYP3A4. Međutim, postoje i drugi metabolički putovi koji mogu pridonijeti metabolizmu solifenacina. Sistemski klirens solifenacina iznosi približno 9,5 l/h. Nakon peroralne primjene u plazmi su, uz solifenacin, pronađeni i jedan farmakološki aktivan (4R-hidroksi-solifenacin) te tri neaktivna metabolita (N-glukuronid, N-oksid i 4R-hidroksil-N-oksid solifenacina).

Eliminacija

Nakon jednokratne primjene 10 mg [14 C-označenog]-solifenacina, tijekom 26 dana je približno 70% radioaktivnosti pronađeno u mokraći, a 23% u fecesu. U mokraći je približno 11% radioaktivnosti pronađeno u obliku neizmijenjene djelatne tvari, približno 18% u obliku N-oksid metabolita, 9% u obliku 4R-hidroksi-N-oksid metabolita i 8% u obliku 4R hidroksi metabolita (aktivni metabolit).

Tamsulozin

Apsorpcija

Nakon primjene tamsulozina u obliku s produljenim oslobađanjem, t_{max} se postiže 4-6 sati nakon primjene višekratnih doza od 0,4 mg na dan. C_{max} i AUC se povećavaju proporcionalno dozi između 0,4 i 1,2 mg. Apsolutna bioraspoloživost procjenjuje se na približno 57%.

Distribucija

Volumen distribucije tamsulozina nakon intravenske primjene iznosi približno 16 l. Približno 99% tamsulozina veže se za proteine u plazmi, prvenstveno za alfa-1-kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Budući da se sporo metabolizira, tamsulozin ima slabo izražen učinak prvog prolaza. Tamsulozin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri, prvenstveno putem CYP3A4 i CYP2D6. Sistemski klirens tamsulozina iznosi približno 2,9 l/h. Većina tamsulozina nalazi se u plazmi u obliku neizmijenjene djelatne tvari. Nijedan od metabolita nije bio aktivniji od osnovnog spoja.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze od 0,2 mg [¹⁴C-označenog]-tamsulozina, nakon tjedan dana je približno 76% radioaktivnosti izlučeno u mokraću, a 21% u feces. U mokraći je približno 9% radioaktivnosti pronađeno u obliku neizmijenjenog tamsulozina, približno 16% u obliku sulfata O-deetiliranog tamsulozina i 8% u obliku O-etoksifenoksi octene kiseline.

Značajke u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe

U kliničkim farmakološkim i biofarmaceutskim ispitivanjima, dob ispitanika bila je između 19 i 79 godina. Nakon primjene solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida, najveće srednje vrijednosti izloženosti izmjerene su u starijih osoba, iako su se gotovo u potpunosti podudarale s pojedinačnim vrijednostima izmjerenima u mlađih ispitanika. To je potvrđeno populacijskom farmakokinetičkom analizom podataka iz ispitivanja faze II i III. Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se može primjenjivati u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se može primjenjivati u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, ali ga je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Farmakokinetika solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Sljedeće tvrdnje odražavaju dostupne informacije o pojedinačnim djelatnim tvarima koje se odnose na oštećenje bubrežne funkcije.

Solifenacin

AUC i C_{max} solifenacina u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nisu se značajno razlikovali od onih primijećenih u zdravih dobrovoljaca. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min), izloženost solifenacinu bila je značajno veća od izloženosti u kontrolnim skupinama, uz povećanje C_{max} za približno 30%, AUC-a za više od 100% i $t_{1/2}$ za više od 60%. Primijećena je statistički značajna povezanost između klirensa kreatinina i klirensa solifenacina.

Nije ispitivana farmakokinetika u bolesnika na hemodijalizi.

Tamsulozin

Uspoređena je farmakokinetika tamsulozina u 6 ispitanika s blagim do umjerenim ($30 \leq CrCl < 70$ ml/min/1,73 m²) ili teškim (< 30 ml/min/1,73 m²) oštećenjem bubrežne funkcije i 6 zdravih ispitanika ($CrCl > 90$ ml/min/1,73 m²). Iako je primijećena promjena ukupne koncentracije tamsulozina u plazmi kao posljedica izmijenjenog vezanja za alfa-1-kiseli glikoprotein, koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulozinklorida, kao i intrinzični klirens, ostali su relativno nepromijenjeni. Bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti ($CrCl < 10$ ml/min/1,73 m²) nisu ispitivani.

Oštećenje jetrene funkcije

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se može primjenjivati u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, ali je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Farmakokinetika solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Sljedeće tvrdnje odražavaju dostupne informacije o pojedinačnim djelatnim tvarima koje se odnose na oštećenje jetrene funkcije.

Solifenacin

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh indeks: 7-9) C_{max} se nije promijenio, AUC se povećao za 60%, a $t_{1/2}$ se udvostručio. Nije ispitivana farmakokinetika solifenacina u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Tamsulozin

Uspoređena je farmakokinetika tamsulozina u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh indeks: 7-9) i 8 zdravih ispitanika. Iako je primijećena promjena ukupne koncentracije tamsulozina u plazmi kao posljedica izmijenjenog vezanja za alfa-1-kiseli glikoprotein, koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulozina nije se značajno promijenila, a promjena intrinzičnog klirensa nevezanog tamsulozina bila je skromna (32%). Tamsulozin nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida. Solifenacin i tamsulozin su svaki pojedinačno detaljno ispitani u istraživanjima toksičnosti na životinjama, a nalazi su bili u skladu s poznatom farmakološkom aktivnošću. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, plodnosti, embriofetalnog razvoja, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala te ne daju povoda za zabrinutost zbog mogućeg pojačanja ili sinergije nuspojava kod istodobne primjene solifenacina i tamsulozina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

kalcijev hidrogenfosfat
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij umrežena (E468)
željezov oksid, crveni (E172)
magnezijev stearat (E470b)
makrogol, velike molekularne mase
silicijev dioksid, bezvodni, koloidni

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
željezov oksid, crveni (E172)
makrogol
titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

oPA/Alu/PVC/Alu blisteri koji sadrže 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ili 200 tableta s prilagođenim oslobađanjem ili oPA/Alu/PVC/Alu perforani blisteri s pojedinačnim dozama koji sadrže 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 ili 200 x 1 tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-968217007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. svibnja 2023.
Datum zadnje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.01.2024.