

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka 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

Svaka tableta je crvena, filmom obložena, okrugla, bikonveksna, promjera približno 9 mm 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 (engl. *benign prostatic hyperplasia*, BHP) u muškaraca koji nemaju adekvatan odgovor na monoterapiju.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli muškarci, uključujući starije osobe

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

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku lijeka Sevono nije ispitivan. Međutim, dobro je poznat učinak na farmakokinetiku pojedinačnih djelatnih tvari (vidjeti dio 5.2). Sevono se može primijeniti 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) treba liječiti oprezno, a maksimalna dnevna doza u tih bolesnika je jedna tableta lijeka Sevono (6 mg/0,4 mg) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetrene funkcije

Učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku lijeka Sevono nije ispitivan. Međutim, dobro je poznat učinak na farmakokinetiku pojedinačnih djelatnih tvari (vidjeti dio 5.2). Sevono se može primijeniti u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh indeks ≤ 7). Bolesnike s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh indeks 7 – 9) treba liječiti oprezno, a maksimalna dnevna doza u tih bolesnika je jedna tableta lijeka Sevono (6 mg/0,4 mg). U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh indeks > 9) primjena lijeka Sevono je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Umjereni i snažni inhibitori citokroma P450 3A4

Maksimalna dnevna doza lijeka Sevano se treba ograničiti na jednu tabletu (6 mg/0,4 mg). U bolesnika koji se istodobno liječe umjerenim ili jakim inhibitorom enzima CYP3A4 kao što je verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itrakonazol, Sevano treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Tableta se mora progutati cijela, u komadu, bez grženja ili žvakanja. Ne drobiti tabletu.

4.3. Kontraindikacije

- Bolesnici preosjetljivi na djelatnu(e) tvar(i) 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 istodobno liječe snažnim inhibitorom citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. ketokonazolom (vidjeti dio 4.5),
- Bolesnici s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije koji se istodobno liječe snažnim inhibitorom CYP3A4, npr. ketokonazolom (vidjeti dio 4.5),
- Bolesnici s teškim bolestima probavnog sustava (uključujući toksični megakolon), miastenijom gravis ili glaukomom uskog kuta i bolesnici u kojih postoje rizici od tih stanja,
- Bolesnici s ortostatskom hipotenzijom u anamnezi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika sa sljedećim stanjima:

- teško oštećenje bubrežne funkcije,
- rizik od zadržavanja urina,
- opstruktivnim poremećajima probavnog sustava,
- rizik od smanjenog motiliteta probavnog sustava,
- hijatalna hernija/gastroezofagealni refluks i/ili bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove (poput bisfosfonata) koji mogu prouzročiti egzacerbaciju ezofagitisa,
- autonomna neuropatija.

Bolesnika se mora pregledati kako bi se isključila prisutnost drugih stanja koja 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 antimikrobna 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 puteva. Ako se pojavi angioedem, liječenje solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom mora se prekinuti i ne smije se ponovno započinjati. Potrebno je uvesti odgovarajuću terapiju i/ili poduzeti prikladne mjere.

U nekih bolesnika liječenih solifenacinsukcinatom prijavljena je anafilaktička reakcija. U bolesnika u kojih se razvije anafilaktička reakcija primjenu solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida treba prekinuti te uvesti odgovarajuću terapiju i/ili poduzeti prikladne mjere.

Kao i kod primjene drugih antagonista alfa₁-adrenoceptora, tijekom liječenja tamsulozinom može u pojedinačnim slučajevima doći do pada krvnog tlaka, što u rijetkim slučajevima može dovesti do sinkope. 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.

Tijekom kirurškog zahvata liječenja katarakte i glaukoma u nekih bolesnika koji se istodobno liječe ili su se prethodno liječili tamsulozinkloridom primijećen je intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS – inačica sindroma male zjenice). IFIS može povećati rizik od komplikacija na očima tijekom i nakon operacije te se ne preporučuje započinjanje liječenja solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom u bolesnika kojima je zakazan kirurški zahvat liječenja katarakte ili glaukoma. Iako se smatralo korisnim prekinuti liječenje solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom 1 – 2 tjedna prije zahvata radi liječenja katarakte ili glaukoma, stvarna korist od prekida liječenja nije ustanovljena. Tijekom procjene koja prethodi kirurškom zahvatu kirurzi i oftalmološki timovi trebali bi uzeti u obzir liječe li se bolesnici kojima je zakazana operacija katarakte ili glaukoma solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom ili su se prethodno liječili tim lijekovima kako bi se osigurala primjena odgovarajućih mjera u slučaju pojave IFIS-a tijekom operacije.

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji s umjerenim i jakim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5), a ne treba ga primjenjivati u kombinaciji s jakim inhibitorima CYP3A4, npr. ketokonazolom, u bolesnika s fenotipom sporog metabolizatora CYP2D6 i u bolesnika 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

Istodobno liječenje bilo kojim lijekom antikolinergičkih svojstava može rezultirati izraženijim terapijskim učincima i nuspojavama. Nakon prekida liječenja solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom potrebno je pričekati otprilike tjedan dana prije početka bilo koje antikolinergičke terapije. Terapijski učinak solifenacina može se smanjiti istodobnom primjenom agonista kolinergičkih receptora.

Interakcije s inhibitorima CYP3A4 i CYP2D6

Istodobna primjena solifenacina s ketokonazolom (snažan inhibitor CYP3A4) (200 mg/dan) rezultirala je povećanjem vrijednosti C_{max} solifenacina od 1,4 puta i povećanjem površine ispod krivulje (AUC) solifenacina od 2 puta, dok je ketokonazol u dozi od 400 mg/dan rezultirao povećanjem vrijednosti C_{max} solifenacina 1,5 puta i povećanjem AUC solifenacina 2,8 puta.

Istodobna primjena tamsulozina s ketokonazolom u dozi od 400 mg/dan rezultirala je povećanjem vrijednosti C_{max} tamsulozina 2,2 puta i povećanjem AUC tamsulozina 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 ne treba davati zajedno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 u bolesnika s fenotipom sporog metabolizatora CYP2D6 ili onih koji već upotrebljavaju snažne inhibitore CYP2D6.

Istodobna primjena solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida s verapamilom (umjerenim inhibitorom CYP3A4) rezultirala je povećanjem vrijednosti C_{max} i AUC tamsulozina približno 2,2 puta te povećanjem vrijednosti C_{max} i AUC solifenacina približno 1,6 puta. Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid treba oprezno primjenjivati u kombinaciji s umjerenim inhibitorima CYP3A4.

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

Istodobna primjena tamsulozina s jakim inhibitorom CYP2D6 paroksetinom (20 mg/dan) rezultirala je povećanjem vrijednosti C_{max} i AUC tamsulozina 1,3 odnosno 1,6 puta. Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid može se primjenjivati s inhibitorima CYP2D6.

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

Ostale interakcije

Sljedeće izjave odražavaju informacije dostupne o pojedinačnoj djelatnoj tvari.

Solifenacin

- Solifenacin može smanjiti učinak lijekova koji stimuliraju motilitet probavnog trakta poput metoklopramida i cisaprida.
- Ispitivanja solifenacina *in vitro* pokazale su da u terapijskim koncentracijama solifenacin ne inhibira CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4. Stoga se ne očekuju bilo kakve interakcije između solifenacina i lijekova koji se metaboliziraju putem tih CYP enzima.
- Uzimanje solifenacina nije promijenilo 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 alfa₁-adrenoreceptora može dovesti do hipotenzivnih učinaka.
- *In vitro*, diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin ili varfarin nisu mijenjali slobodnu frakciju tamsulozina u ljudskoj plazmi. Tamsulozin ne mijenja slobodnu frakciju diazepama, propranolola, triklormetiazida ili klormadinona. Diklofenak i varfarin, međutim, mogu povećati stopu eliminacije tamsulozina.
- Istodobna primjena s furosemidom dovodi do snižavanja razina tamsulozina u plazmi, ali budući da razine ostaju unutar normalnog raspona, istodobna je primjena prihvatljiva.
- Ispitivanja tamsulozina *in vitro* pokazala su da u terapijskim koncentracijama tamsulozin ne inhibira CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4. Stoga se ne očekuju bilo kakve interakcije između tamsulozina i lijekova koji se metaboliziraju putem tih CYP enzima.
- Pri istodobnoj primjeni tamsulozina s atenololom, enalaprilom ili teofilinom nisu uočene interakcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Učinci solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida na plodnost nisu utvrđeni. Ispitivanja na životinjama provedena sa solifenacinom ili tamsulozinom ne ukazuju na štetne učinke na plodnost i rani razvoj ploda (vidjeti dio 5.3).

U kratkotrajnim i dugotrajnim kliničkim ispitivanjima tamsulozina uočeni 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 i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba upozoriti na moguću pojavu

omaglice, zamagljena vida, umora te manje često somnolencije, što može negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid može uzrokovati antikolinergičke nuspojave, koje su uglavnom blage do umjerene težine. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja provedenih u sklopu razvoja solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida bile su suha usta (9,5 %), zatim 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 često) najozbiljnija je nuspojava koja je primijećena tijekom liječenja solifenacinsukcinatom/tamsulozinkloridom u kliničkim ispitivanjima.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici ispod, stupac u kojem se navodi učestalost nuspojava kod primjene solifenacinsukcinat/tamsulozinklorida odnosi se na nuspojave primijećene tijekom dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja u sklopu razvoja lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid (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 „učestalost nuspojava solifenacina“ i „učestalosti nuspojava tamsulozina“ odražavaju nuspojave lijeka (ADR) koje su prethodno prijavljene za jednu od djelatnih tvari (navedenih u Sažetcima opisa svojstava lijeka: za solifenacin od 5 i 10 mg odnosno tamsulozin od 0,4 mg) koje se mogu pojaviti pri uzimanju solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida (neke od njih nisu primijećene tijekom programa kliničkog razvoja solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida).

Učestalost nuspojava se definira 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).

Klasifikacija organskih sustava (SOC) / preferirani pojam (PT)	Učestalost ADR-ova uočena tijekom razvoja solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida	Učestalost ADR-ova uočena na pojedinačnim tvarima	
		Solifenacin 5 mg i 10 mg [#]	Tamsulozin 0,4 mg [#]
Infekcije i infestacije			
infekcija mokraćnih puteva		manje često	
cistitis		manje često	
Poremećaji imunološkog sustava			
anafilaktičke reakcije		nepoznato*	
Poremećaji metabolizma i prehrane			
smanjen apetit		nepoznato*	
hiperkalijemija		nepoznato*	
Psihijatrijski poremećaji			
halucinacije		vrlo rijetko*	
konfuzno stanje		vrlo rijetko*	
delirij		nepoznato*	
Poremećaji živčanog sustava			
omaglica	često	rijetko*	često

Klasifikacija organskih sustava (SOC) / preferirani pojam (PT)	Učestalost ADR-ova uočena tijekom razvoja solifenacinsukcinata/ tamsulozinklorida	Učestalost ADR-ova uočena na pojedinačnim tvarima	
		Solifenacin 5 mg i 10 mg [#]	Tamsulozin 0,4 mg [#]
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
Torsade de Pointes		nepoznato*	
produljeni QT interval elektrokardiograma		nepoznato*	
fibrilacija atrijska		nepoznato*	nepoznato*
aritmija			nepoznato*
tahikardija		nepoznato*	nepoznato*
Krvožilni poremećaji			
ortostatska hipotenzija			manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja			
rinitis			manje često
suhoća nosa		manje često	
dispneja			nepoznato*
disfonija		nepoznato*	
epistaksa			nepoznato*
Poremećaji probavnog sustava			
suha usta	često	vrlo često	
dispepsija	često	često	
zatvor	često	često	manje često
mučnina		često	manje često
bol u abdomenu		često	
gastroezofagealna refluksna bolest		manje često	
proljevanje			manje često
suho grlo		manje često	
povraćanje		rijetko*	manje često
opstrukcija kolona		rijetko	

Klasifikacija organskih sustava (SOC) / preferirani pojam (PT)	Učestalost ADR-ova uočena tijekom razvoja solifenacinsukcinata/ tamsulozinklorida	Učestalost ADR-ova uočena na pojedinačnim tvarima	
		Solifenacin 5 mg i 10 mg [#]	Tamsulozin 0,4 mg [#]
fekalna impakcija		rijetko	
ileus		nepoznato*	
abdominalna nelagoda		nepoznato*	
Poremećaji jetre i žuči			
poremećaj jetre		nepoznato*	
poremećeni 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			
zadržavanje urina***	manje često	rijetko	
otežano mokrenje		manje često	
oštećenje bubrežne funkcije		nepoznato*	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
poremećaji ejakulacije uključujući retrogradnu ejakulaciju i zatajenje ejakulacije	često		često
prijapizam			vrlo rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
umor	često	manje često	
periferni edem		manje često	
astenija			manje često

#: ADR-ovi za solifenacin i tamsulozin navedeni u ovoj tablici ADR-ovi su iz opisa svojstava tih dvaju lijekova.

*: iz prijava nakon stavljanja u promet. Budući da ti spontano prijavljeni događaji potječu iz iskustva nakon stavljanja u promet na cijelom svijetu, učestalost događaja i uloga solifenacina ili tamsulozina te njihova uzročnost ne mogu se pouzdano utvrditi.

** : iz prijava nakon stavljanja u promet, opaženo tijekom kirurških zahvata radi liječenja katarakte i glaukoma.

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

Dugoročna sigurnost primjene solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida

Profil nuspojava tijekom liječenja u trajanju od 1 godine bio je sličan onome primijećenom u 12-tjednim ispitivanjima. Lijek se dobro podnosi te s dugoročnom primjenom nisu povezane nikakve posebne nuspojave.

Opis odabranih nuspojava

Za zadržavanje urina vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.

Starije osobe

Terapijske indikacije za primjenu solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida, umjereni do teški simptomi zadržavanja mokraće (neodgodiva potreba za mokrenjem, povećana učestalost mokrenja) i pražnjenja mokraćnog mjehura udruženih s BHP-om bolest su koja pogađa starije muškarce. Klinički razvoj solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida vršen je na bolesnicima u dobi od 45 do 91 godine uz prosječnu dob od 65 godina. Nuspojave u starijoj populaciji bile su slične onima u mlađoj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se 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 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 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 zbog komponente solifenacina 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 treba primjenjivati uz oprez jer bi istodobno predoziranje tamsulozinom moglo inducirati snažnu hipotenziju.
- Retencija urina: liječiti kateterizacijom.

Kao i kod drugih antimuskarinika u slučaju predoziranja posebnu pozornost mora se posvetiti bolesnicima s poznatim rizikom od produljenja QT-intervalu (npr. hipokalijemija, bradikardija i istodobna primjena lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval) i relevantnim postojećim srčanim bolestima (npr. ishemijska miokarda, aritmija, kongestivno zatajenje srca).

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti alfa-adrenoreceptora, ATC 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 puteva (engl. *lower urinary tract symptoms*, LUTS) povezanih s BHP-om i praćenih simptomima zadržavanja mokraće.

Solifenacin je kompetitivni i selektivni antagonist muskarinskih receptora koji ne pokazuje značajan afinitet za brojne druge ispitivane receptore. Solifenacin pokazuje najveći afinitet za muskarinske M3 receptore, te muskarinske M1 i M2 receptore.

Tamsulozin je antagonist alfa₁-adrenoreceptora (AR). Veže se selektivno i kompetitivno za postsinaptičke alfa₁- adrenoreceptore, osobito za podtipove alfa_{1A} i alfa_{1D} te djeluje kao potentan antagonist u tkivima donjih mokraćnih putova.

Farmakodinamički učinci

Tablete solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida sastoje se od dvije djelatne tvari koje neovisno i komplementarno djeluju na simptome donjih mokraćnih putova povezane s BHP-om sa simptomima pohrane:

Solifenacin ublažava tegobe povezane s funkcijom zadržavanja mokraće uzrokovane acetilkolinom koji se ne otpušta iz živčanih završetaka, a aktivira M3 receptore u mokraćnom mjehuru. Acetilkolin koji se ne otpušta iz živčanih završetaka pojačava osjetljivost osjetilne funkcije uroepitela što se manifestira kao neodgovorna 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 3 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, noćuriju, 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 (OAB-q od engl., *Overactive Bladder questionnaire*) 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 (tamsulozin OCAS, engl., *oral controlled absorption system*) 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 očekivano bio neinferioran u odnosu na tamsulozin u obliku s produljenim oslobađanjem s obzirom na ukupan rezultat prema IPSS indeksu ($p < 0,001$)

5.2. Farmakokinetička svojstva

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid

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

Ispitivanje relativne bioraspoloživosti 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 tamsulozina 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 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 bioraspoloživost solifenacina iznosila je približno 90 %, dok se apsorpcija tamsulozina procjenjuje na 70 % do 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 kao komponente solifenacinsukcinata/tamsulozinklorida 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 sata, a $t_{1/2}$ tamsulozina u rasponu od 12,8 sati do 14,0 sati.

Višekratne doze verapamila od 240 mg na dan u kombinaciji sa 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 3 pokazala je da intraindividualna varijabilnost farmakokinetike tamsulozina ovisi o razlikama u dobi, visini i koncentracijama α_1 -kiselog glikoproteina u plazmi. Starija dob i povećana koncentracija α_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 lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid:

Solifenacin

Apsorpcija

Za tablete solifenacina t_{\max} nije ovisan o dozi i pojavljuje se 3 do 8 sati nakon višekratne primjene doza. C_{\max} i AUC povećavaju se proporcionalno dozi u rasponu od 5 do 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 α_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 jedan farmakološki aktivan (4R-hidroksi-solifenacin) te tri neaktivna metabolita (N-glukuronid, N-oksidi i 4R-hidroksi-N-oksidi solifenacina).

Eliminacija

Nakon jednokratne primjene 10 mg solifenacina [označenog ugljikom ^{14}C], 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-oksidi metabolita, 9 % u obliku 4R-hidroksi-N-oksidi 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 do 6 sati nakon primjene višekratnih doza od 0,4 mg na dan. C_{\max} i AUC se povećavaju proporcionalno dozi između 0,4 mg 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 α_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 tamsulozina [označenog ugljikom ^{14}C], 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.

Svojstva 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 2 i 3. 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 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 u 6 zdravih ispitanika ($CrCl > 90$ ml/min/1,73 m²). Iako je primijećena promjena ukupne koncentracije tamsulozina u plazmi kao posljedica izmijenjenog vezanja za alfa₁ kiseli glikoprotein, koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulozinklorida, kao i intrinzički 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 do 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 do 9) i u 8 zdravih ispitanika. Iako je primijećena promjena ukupne koncentracije tamsulozina u plazmi kao posljedica izmijenjenog vezanja za alfa₁ 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 ispitivanjima 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 štetnih učinaka 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, visoke molekulske mase
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

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
oPA/Alu/PVC/Alu blisteri s jediničnom dozom 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 tabletu 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

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10 000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-059708174

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06.09.2023.

Datum obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24.02.2024.