

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Urotrim Duo 6 mg/0,4 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži sloj sa 6 mg solifenacinsukcinata, što odgovara 4,5 mg slobodne baze solifenacina, i sloj s 0,4 mg tamsulozinklorida, što odgovara 0,37 mg slobodne baze 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, s utisnutom oznakom "6 04" na jednoj strani tablete te promjera od 9 mm.

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

Oštećenje bubrežne funkcije

Učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid nije ispitan. Međutim, dobro je poznat učinak na farmakokinetiku pojedinačnih djelatnih tvari (vidjeti dio 5.2). Urotrim Duo 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 Urotrim Duo tableta (6 mg/0,4 mg) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetrene funkcije

Učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid nije ispitan. Međutim, dobro je poznat učinak na farmakokinetiku pojedinačnih djelatnih tvari (vidjeti dio 5.2). Urotrim Duo 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 Urotrim Duo tableta (6 mg/0,4 mg). Primjena lijeka Urotrim Duo 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 Urotrim Duo se mora ograničiti na jednu tabletu (6 mg/0,4 mg). Urotrim Duo se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se istodobno liječe umjerenim ili snažnim inhibitorima CYP3A4, npr. verapamilom, ketokonazolom, ritonaviro, nelfinavirom, itrakonazolom (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne indikacije za primjenu lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid u djece i adolescenata.

Način primjene

Urotrim Duo je namijenjen primjeni kroz usta. Tabletu s prilagođenim oslobađanjem trebete uzeti cijelu s vodom, i ne smijete ju žvakati, lomiti ili 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

Urotrim Duo 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 lijekom Urotrim Duo, 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 lijekom Urotrim Duo 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 lijekom Urotrim Duo 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 lijekom Urotrim Duo 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 lijekom Urotrim Duo u bolesnika koji imaju dogovorenu operaciju katarakte ili glaukoma. Iako se smatra da bi moglo biti korisno prekinuti liječenje lijekom Urotrim Duo 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 lijekom Urotrim Duo, kako bi mogli osigurati sve potrebne mjere za zbrinjavanje IFIS-a tijekom operacije.

Urotrim Duo 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.

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 lijekom Urotrim Duo potrebno je pričekati približno tjedan dana prije uvođenja bilo kakve antikolinergičke terapije. Istodobna primjena agonista kolinergičkih receptora može umanjiti terapijski učinak solifenacina.

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, Urotrim Duo se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4.

Urotrim Duo 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 solifenacinsukcinat/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. Urotrim Duo 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. Urotrim Duo 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. Urotrim Duo 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 lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid 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

Urotrim Duo nije indiciran za primjenu u žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid na sposobnost upravljanja vozilima i 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

Urotrim Duo može uzrokovati antikolinergičke nuspojave, koje su općenito blage do umjerene težine. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja provedenih radi razvoja kombinacije 6 mg solifenacinsukcinat /0.4 mg tamsulozinklorida bile su suha usta (9,5%), konstipacija (3,2%) i dispepsija (uključujući bol u abdomenu; 2,4%). Druge česte nuspojave su omaglica (uključujući

vrtočavicu; 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 lijekom solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid u kliničkim ispitivanjima.

Tablični prikaz nuspojava

Stupac u kojem se navodi učestalost nuspojava kod primjene lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid odnosi se na nuspojave primijećene tijekom dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja provedenih radi 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 u kojima se navodi učestalost nuspojava kod primjene solifenacina i tamsulozina odnose se na nuspojave prethodno prijavljene za jednu od pojedinačnih djelatnih tvari (prikazane u Sažecima svojstava lijeka (SmPC) za solifenacin od 5 mg i 10 mg te tamsulozin od 0,4 mg) koje se mogu javiti i kod primjene lijeka Urotrim Duo (neke od njih nisu primijećene tijekom programa kliničkog razvoja lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid).

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 lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid | 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 | | | |
| 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 | |

| Organski sustav/preferirani pojam | Učestalost nuspojava primijećena tijekom razvoja lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid | Učestalost nuspojava primijećena kod primjene pojedinačnih djelatnih tvari | |
|--|--|--|--------------------------------|
| | | Solifenacin 5 mg i 10 mg [#] | Tamsulozin 0,4 mg [#] |
| Glaukom | | Nepoznato* | |
| Oštećenje vida | | | Nepoznato* |
| Srčani poremećaji | | | |
| Palpitacije | | Nepoznato* | Manje često |
| <i>Torsade de pointes</i> | | Nepoznato* | |
| Produljenje QT-intervalna na elektrokardiogramu | | Nepoznato* | |
| Fibrilacija atrija | | 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 | |
| Dispepsija | Često | Često | |
| Konstipacija | Često | Često | Manje često |
| Mučnina | | Često | Manje često |
| Bolovi u abdomenu | | Često | |
| Gastroezofagealna refluksna bolest | | Manje često | |
| Proljev | | | 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 |

| Organski sustav/preferirani pojam | Učestalost nuspojava primijećena tijekom razvoja lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid | Učestalost nuspojava primijećena kod primjene pojedinačnih djelatnih tvari | |
|---|--|--|--------------------------------|
| | | Solifenacin 5 mg i 10 mg [#] | Tamsulozin 0,4 mg [#] |
| 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 | |
| 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.

Dugoročna sigurnost lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid

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.

Starije osobe

Urotrim Duo 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 lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **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 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. Dijaliza 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

Urotrim Duo 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.

Tamsulosin 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

Urotrim Duo 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. 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 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 lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid.

Ispitivanje relativne bioraspoloživosti nakon višekratnih doza pokazalo je da primjena lijeka solifenacinsukcinat/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 lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid, 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 bioraspoloživost solifenacina iznosila je približno 90%, dok se apsorpcija tamsulozina procjenjuje na 70-79%.

Provedeno je ispitivanje učinka hrane na jednokratnu dozu lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid, u kojoj je 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 lijeku solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid 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 lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid, $t_{1/2}$ 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 solifenacinsukcinat/tamsulozinklorida od 240 mg jedanput na dan u kombinaciji s lijekom solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid 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 lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid:

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 putevi koji mogu pridonijeti metabolizmu solifenacina. Sistemske 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 [¹⁴C-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 4*R*-hidroksil-*N*-oksid metabolita i 8% u obliku 4*R* 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 lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid 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. Urotrim Duo se može primjenjivati u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid

Urotrim Duo 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 lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid 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 i intrinzični klirens ostali su relativno nepromijenjeni. Bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti ($CrCl < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nisu ispitivani.

Oštećenje jetrene funkcije

Solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid

Urotrim Duo se može primjenjivati u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, ali je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Farmakokinetika lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid 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.

Tamsulosin

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 lijeka solifenacinsukcinat/tamsulozinklorid. 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

Sloj tamsulozina – sloj s prilagođenim oslobađanjem

celuloza, mikrokristalična (E460)
makrogol, visoke molekulske mase
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)
butilhidroksitoluen (E321)

Sloj solifenacina- sloj s trenutnim oslobađanjem

kalcijev hidrogenfosfat (E341)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana (E463)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

hipromeloza (E464)

makrogol
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kartonska kutija koja sadrži PA/Aluminij/PVC/Aluminij blistere ili PA/Aluminij/PVC/Aluminij perforirane blistere s jediničnom dozom.

Veličina pakiranja od 30, 50, 90 ili 100 tableta (u blisterima)

Veličina pakiranja od 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 ili 100 x 1 tableta (u perforiranim blisterima s jediničnom dozom)

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

Pliva Hrvatska d.o.o
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

HR-H-577396975

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

18. siječnja 2023./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

1.12.2023.