

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Solifenacin/tamsulozin Belupo 6 mg/0,4 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje plast 6 mg solifenacinijevega sukcinata, kar ustreza 4,5 mg proste baze solifenacina in plast 0,4 mg tamsulozinijevega klorida, kar ustreza 0,37 mg proste baze tamsulozina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete s prirejenim sproščanjem

Ena tableta je rdeča, filmsko obložena, okrogla, premera 9 mm, bikonveksna, z vtisnjeno oznako »6 04« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmernih do hudih simptomov motenega shranjevanja urina (nujno uriniranje, pogostejše uriniranje) in simptomov motenega odvajanja urina pri moških z benigno hiperplazijo prostate (BPH), kjer zdravljenje z monoterapijo ni bilo uspešno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli moški, vključno s starejšimi

Ena tableta zdravila Solifenacin/tamsulozin Belupo (6 mg/0,4 mg) peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje. Največji dnevni odmerek je ena tableta zdravila Solifenacin/tamsulozin Belupo (6 mg/0,4 mg).

Tableto mora bolnik pogoltniti celo, nepoškodovano, brez grizenja ali žvečenja. Tablete se ne sme zdrobiti.

Bolniki z okvaro ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida ni bil raziskan. Vendar pa je dobro znan vpliv na farmakokinetiko obeh posameznih učinkovin (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo se lahko uporablja pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina > 30 ml/min). Bolnike s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) je treba zdraviti previdno; pri teh bolnikih je največji dnevni odmerek ena tableta zdravila Solifenacin/tamsulozin Belupo (6 mg/0,4 mg) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida ni bil raziskan. Vendar pa je dobro znan vpliv na farmakokinetiko obeh posameznih učinkovin (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo se lahko uporablja pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh ≤ 7). Bolnike z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh 7 – 9) je treba zdraviti previdno in največji dnevni odmerek pri teh bolnikih je ena tableta zdravila Solifenacin/tamsulozin Belupo (6 mg/0,4 mg). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh > 9) je uporaba zdravila Solifenacin/tamsulozin Belupo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zmerni in močni zaviralci citokroma P450 3A4

Največji dnevni odmerek zdravila Solifenacin/tamsulozin Belupo je treba omejiti na eno tableto (6 mg/0,4 mg). Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki hkrati prejemajo zmeren ali močan zaviralec CYP3A4, npr. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Za uporabo solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida pri otrocih in mladostnikih ni relevantnih indikacij.

4.3 Kontraindikacije

- Bolniki s preobčutljivostjo na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolniki na hemodializi (glejte poglavje 5.2),
- bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2),
- bolniki s hudo okvaro ledvic, ki se zdravijo tudi z močnim zaviralcem citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.5),
- bolniki z zmerno okvaro jeter, ki se zdravijo tudi z močnim zaviralcem CYP3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.5),
- bolniki s hudimi gastrointestinalnimi boleznimi (vključno s toksičnim megakolonom), miastenijo gravis ali glavkomom z ozkim zakotjem ter bolniki, ki jih ogrožajo te bolezni,
- bolniki z ortostatsko hipotenzijo v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo je treba previdno uporabljati pri bolnikih s:

- hudo okvaro ledvic,
- tveganjem za zastoj urina,
- gastrointestinalnimi obstruktivnimi motnjami,
- tveganjem za zmanjšano gibljivost prebavil,
- hiatusno hernijo/gastroezofagealnim refluksom in/ali sočasno uporabo zdravil (npr. bisfosfonatov), ki lahko povzročijo ali poslabšajo ezofagitis,
- avtonomno nevropatijo.

Bolnika je treba pregledati, da bi izključili prisotnost drugih stanj, ki lahko povzročijo podobne simptome kot benigna hiperplazija prostate.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Solifenacin/tamsulozin Belupo je treba oceniti druge vzroke pogostega uriniranja (srčno popuščanje ali bolezen ledvic). Če ima bolnik okužbo sečil, je treba uvesti ustrezno protibakterijsko zdravljenje.

Pri bolnikih z dejavniki tveganja, npr. z obstoječim sindromom dolgega intervala QT ali hipokaliemijo, ki so prejemali solifenacinijev sukcinat, so opažali podaljšanje intervala QT in torsade de pointes.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejemali solifenacinijev sukcinat in tamsulozin, je bil opisan angioedem z obstrukcijo dihalnih poti. Če se pojavi angioedem, je treba zdravljenje z zdravilom Solifenacin/tamsulozin Belupo prekiniti in se ga ne sme ponoviti. Uporabiti je treba ustrezno zdravljenje in/ali ukrepe.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s solifenacinijevim sukcinatom, so poročali o anafilaktični reakciji. Pri bolnikih, ki se jim pojavi anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom Solifenacin/tamsulozin Belupo prekiniti in uporabiti ustrezno zdravljenje in/ali ukrepe.

Kot pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev α_1 , se lahko tudi med zdravljenjem s tamsulozinom v posameznih primerih zniža krvni tlak, zaradi česar se redko lahko pojavi sinkopa. Bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Solifenacin/tamsulozin Belupo, je treba opozoriti, naj ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (omotica, šibkost) sedejo ali ležejo, dokler simptomi ne minejo.

Med operacijo katarakte ali glavkoma se je nekaterim bolnikom, ki so trenutno ali predhodno prejeli tamsulozinijev klorid, pojavil sindrom intraoperativne ohlapne šarenice (IFIS – *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, ki je različica sindroma majhne zenice). IFIS lahko poveča tveganje za očesne zaplete med operacijo in po njej. Zato zdravila Solifenacin/tamsulozin Belupo ni priporočljivo uvesti bolnikom, ki imajo predvideno operacijo katarakte ali glavkoma. Prekinitev zdravljenja z zdravilom Solifenacin/tamsulozin Belupo od 1 do 2 tedna pred operacijo katarakte ali glavkoma je v posameznih primerih anekdotično bila v pomoč, toda korist prenehanja zdravljenja ni dokazana. Zdravniki in oftalmološke ekipe, ki operirajo katarakto, morajo med predoperacijsko oceno preveriti, ali se bolnik, predviden za operacijo katarakte ali glavkoma, zdravi ali se je zdravi z zdravilom Solifenacin/tamsulozin Belupo, da lahko pripravijo ustrezne ukrepe za obvladanje IFIS med operacijo.

Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo je treba previdno uporabljati v kombinaciji z zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5) in se ga ne sme uporabljati v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4, npr. s ketokonazolom, pri bolnikih, ki so fenotipsko slabi presnavljalci s CYP2D6, ali pri bolnikih, ki uporabljajo močne zaviralce CYP2D6, npr. paroksetin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba s katerim koli zdravilom, ki ima antiholinergične lastnosti lahko poveča izražanje terapevtskih učinkov in neželene učinke. Od prenehanja uporabe zdravila Solifenacin/tamsulozin Belupo do uvedbe kakršnega koli antiholinergičnega zdravljenja mora miniti približno en teden. Terapevtski učinek solifenacina se lahko med sočasno uporabo agonistov holinergetičnih receptorjev zmanjša.

Medsebojna delovanja z zaviralci CYP3A4 in CYP2D6

Sočasna uporaba solifenacina in ketokonazola (močan zaviralec CYP3A4) (200 mg/dan) je povečala C_{max} solifenacina za 1,4-krat in njegovo površino pod krivuljo (AUC) za 2,0-krat; ketokonazol v odmerku 400 mg/dan pa je za 1,5-krat povečal C_{max} solifenacina in za 2,8-krat njegovo AUC.

Sočasna uporaba tamsulozina s ketokonazolom v odmerku 400 mg/dan je povzročila 2,2-kratno povečanje C_{max} tamsulozina in 2,8-kratno povečanje njegove AUC.

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so ketokonazol, ritonavir, nelfinavir in itraconazol, lahko poveča izpostavljenost solifenacinu in tamsulozinu, zato je treba zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 uporabljati previdno. Zdravila Solifenacin/tamsulozin Belupo se ne sme uporabljati hkrati z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih, ki so fenotipsko slabi presnavljalci s CYP2D6, ali pri bolnikih, ki že uporabljajo močne zaviralce CYP2D6.

Sočasna uporaba solifenacinijevega suksinata/tamsulozinijevega klorida z verapamilom (ki je zmeren zaviralec CYP3A4), je povzročila približno 2,2-kratno povečanje C_{max} in AUC tamsulozina in približno 1,6-kratno povečanje C_{max} in AUC solifenacina. Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo je treba v kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A4 uporabljati previdno.

Sočasna uporaba tamsulozina s šibkim zaviralcem CYP3A4 cimetidinom (400 mg na 6 ur) je povzročila 1,44-kratno povečanje AUC tamsulozina, C_{max} pa se ni bistveno spremenila. Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo se lahko uporablja s šibkimi zaviralci CYP3A4.

Sočasna uporaba tamsulozina z močnim zaviralcem CYP2D6 paroksetinom (20 mg/dan) je povečala C_{max} tamsulozina za 1,3-krat in AUC tamsulozina za 1,6-krat. Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo se lahko uporablja z zaviralci CYP2D6.

Učinek indukcije encimov na farmakokinetiko solifenacina in tamsulozina ni raziskan. Solifenacin in tamsulozin se presnavljata s CYP3A4, zato so možne farmakokinetične interakcije z induktorji CYP3A4 (npr. z rifampicinom), ki lahko zmanjšajo koncentracijo solifenacina in tamsulozina v plazmi.

Druga medsebojna delovanja

Naslednje navedbe temeljijo na informacijah, ki so na voljo za posamezni učinkovini.

Solifenacin

- Solifenacin lahko zmanjša učinek zdravil, ki spodbujajo gibljivost prebavil, npr. metoklopramida in cisaprida.
- *In vitro* študije s solifenacinom so pokazale, da solifenacin v terapevtskih koncentracijah ne zavira CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4. Zato ni pričakovati medsebojnega delovanja med solifenacinom in zdravili, ki jih presnavljajo ti encimi CYP.
- Uživanje solifenacina ni spremenilo farmakokinetike *R*-varfarina ali *S*-varfarina ali njunega vpliva na protrombinski čas.
- Uživanje solifenacina ni vplivalo na farmakokinetiko digoksina.

Tamsulozin

- Sočasna uporaba z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa₁ lahko povzroči hipotenzivne učinke.
- Diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin ali varfarin v *in vitro* pogojih niso spremenili proste frakcije tamsulozina v človeški plazmi. Tamsulozin ne spremeni proste frakcije diazepama, propranolola, triklormetiazida ali klormadinona. Toda diklofenak in varfarin lahko povečata hitrost odstranjevanja tamsulozina.
- Sočasna uporaba furosemda zniža koncentracijo tamsulozina v plazmi, vendar koncentracija ostane v normalnem območju, zato je sočasna uporaba sprejemljiva.
- *In vitro* študije s tamsulozinom so pokazale, da tamsulozin v terapevtskih koncentracijah ne zavira CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4. Zato ni pričakovati medsebojnega delovanja med tamsulozinom in zdravili, ki jih presnavljajo ti encimi CYP.
- Med sočasno uporabo tamsulozina z atenololom, enalaprilom ali teofilinom niso opazili medsebojnega delovanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Vpliv solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida na plodnost ni ugotovljen. Študije s solifenacinom ali tamsulozinom na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost in zgodnji embrionalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

V kratkotrajnih in dolgotrajnih kliničnih študijah s tamsulozinom so opazili ejakulacijske motnje. V obdobju po odobritvi so poročali o motnjah ejakulacije, retrogradni ejakulaciji in nezmožnosti ejakulacije.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo ni indicirano pri ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa je bolnike treba seznaniti, da se jim lahko pojavijo omotica, zamegljen vid, utrujenost in občasna zaspanost, ki lahko neugodno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo ima lahko antiholinergične neželene učinke, ki so na splošno blagi do zmerni. V kliničnih študijah med razvojem kombinacije 6 mg solifenacinijevega sukcinata/0,4 mg tamsulozinijevega klorida so bili najpogostejše zabeleženi neželeni učinki suha usta (9,5 %), zaprtje (3,2 %) in dispepsija (vključno z bolečinami v trebuhu; 2,4 %). Drugi pogosti neželeni učinki so omotica (vključno z vrtoglavico; 1,4 %), zamegljen vid (1,2 %), utrujenost (1,2 %) in motnja

ejakulacije (vključno z retrogradno ejakulacijo; 1,5 %). Akutni zastoj urina (0,3 %, občasno) je najresnejši neželeni učinek, ki so ga v kliničnih študijah opazili med zdravljenjem s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici stolpec "Pogostnost s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom" prikazuje neželene učinke, opažene med dvojno slepimi kliničnimi študijami, izvedenimi med razvojem solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida (na podlagi poročil o neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem, ki so bili opisani pri vsaj dveh bolnikih in so se v dvojno slepih študijah pojavili pogosteje kot pri placebo).

V stolpcih "Pogostnost s solifenacinom" in "Pogostnost s tamsulozinom" so prikazani neželeni učinki (NU), predhodno opisani z eno od obeh učinkovin, ki se lahko pojavijo tudi med prejetjem zdravila Solifenacin/tamsulozin Belupo (nekateri od teh se med programom kliničnega razvoja solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida niso pojavili).

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem/Priporočeni izraz	Pogostnost NU, opažena med razvojem solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida	Pogostnost NU, opažena s posameznima učinkovinama	
		solifenacin 5 mg in 10 mg#	tamsulozin 0,4 mg#
Infekcijske in parazitske bolezni			
okužba sečil		občasni	
cistitis		občasni	
Bolezni imunskega sistema			
anafilaktična reakcija		neznana*	
Presnovne in prehranske motnje			
zmanjšán apetit		neznana*	
hiperkaliemija		neznana*	
Psihiatrične motnje			
halucinacije		zelo redki*	
zmedenost		zelo redki*	
delirij		neznana*	
Bolezni živčevja			
omotičnost	pogosti	redki*	pogosti
somnolenca		občasni	
spremenjen okus		občasni	
glavobol		redki*	občasni
sinkopa			redki
Očesne bolezni			
zamegljen vid	pogosti	pogosti	neznana*
sindrom medoperacijske ohlapnosti šarenice (IFIS)			neznana**
suhe oči		občasni	
glavkom		neznana*	

Organski sistem/Priporočeni izraz	Pogostnost NU, opažena med razvojem solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida	Pogostnost NU, opažena s posameznima učinkovinama	
		solifenacin 5 mg in 10 mg#	tamsulozin 0,4 mg#
okvara vida			neznana*
Srčne bolezni			
palpitacije		neznana*	občasni
<i>torsade de pointes</i>		neznana*	
podaljšan QT interval na EKG		neznana*	
atrijska fibrilacija		neznana*	neznana*
aritmija			neznana*
tahikardija		neznana*	neznana*
Žilne bolezni			
ortostatska hipotenzija			občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
rinitis			občasni
suh nos		občasni	
dispneja			neznana*
disfonija		neznana*	
epistaksa			neznana*
Bolezni prebavil			
izsušena usta	pogosti	zelo pogosti	
prebavne motnje	pogosti	pogosti	
zaprtje	pogosti	pogosti	občasni
občutek siljenja na bruhanje		pogosti	občasni
bolečine v trebuhu		pogosti	
gastroezofagealna refluksna bolezen		občasni	
driska			občasni
suho grlo		občasni	
bruhanje		redki*	občasni
črevesna zapora		redki	
zadržnitev blata		redki	
ileus		neznana*	
nelagodje v trebuhu		neznana*	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
bolezen jeter		neznana*	
nenormalni testi jetrne funkcije		neznana*	
Bolezni kože in podkožja			
pruritus	občasni	redki*	občasni
suha koža		občasni	
izpuščaj		redki*	občasni
koprivnica		zelo redki*	občasni
angioedem		zelo redki*	redki
Stevens-Johnsonov sindrom			zelo redki

Organski sistem/Priporočeni izraz	Pogostnost NU, opažena med razvojem solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida	Pogostnost NU, opažena s posameznima učinkovinama	
		solifenacin 5 mg in 10 mg#	tamsulozin 0,4 mg#
multiformni eritem		zelo redki*	neznana*
eksfoliativni dermatitis		neznana*	neznana*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
mišična šibkost		neznana*	
Bolezni sečil			
zastoj urina***	občasni	redki	
težave pri mikciji		občasni	
okvara ledvic		neznana*	
Motnje reprodukcije in dojk			
motnje ejakulacije, vključno z retrogradno ejakulacijo in nezmožnostjo ejakulacije	pogosti		pogosti
priapizem			zelo redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
utrujenost	pogosti	občasni	
periferni edem		občasni	
astenija			občasni

#: Neželeni učinki solifenacina in tamsulozina v tej preglednici so neželeni učinki, navedeni v povzetku glavnih značilnosti enega in drugega zdravila.

*: Na podlagi poročil v obdobju trženja zdravila. Ti spontano poročani neželeni učinki izvirajo iz izkušenj med obdobjem trženja po vsem svetu, zato njihove pogostnosti ter vloge solifenacina oziroma tamsulozina pri njihovem nastanku ni mogoče zanesljivo ugotoviti.

**: Na podlagi poročil v obdobju trženja zdravila; opaženo med operacijo katarakte in glavkoma.

***: Glejte poglavje 4.4.

Dolgoročna varnost solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida

Profil neželenih učinkov, opažen med zdravljenjem do 1 leta, je bil podoben kot v 12-tedenskih študijah. Kombinacijo solifenacinijevega sukcinata in tamsulozinijevega klorida bolniki dobro prenašajo in njena dolgotrajna uporaba ni bila povezana s posebnimi neželenimi učinki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Glede zastoja urina glejte poglavje 4.4.

Starejše osebe

Terapevtska indikacija za zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo – zmerni do hudi simptomi motenega shranjevanja urina (nujno uriniranje, pogostejše uriniranje) in simptomi motenega odvajanja urina, povezani z benigno hiperplazijo prostate – je bolezen starejših moških. Klinični razvoj kombinacije solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida je potekal pri bolnikih, starih od 45 do 91 let; povprečna starost je bila 65 let. Neželeni učinki v starejši populaciji so bili podobni kot v mlajši populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22 SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje kombinacije solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida lahko povzroči hude antiholinergične učinke in akutno hipotenzijo. Največji odmerek, ki ga je bolnik po nesreči prejel med klinično študijo, je bil 126 mg solifenacinijevega sukcinata in 5,6 mg tamsulozinijevega klorida. Bolnik je ta odmerek dobro prenesel; edini zabeleženi neželeni učinek je bila blaga suhost ust, ki je trajala 16 dni.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja solifenacina in tamsulozina je bolnika treba zdraviti z aktivnim ogljem. Izpiranje želodca koristi, če je opravljeno v 1 uri, ne sme pa se sprožiti bruhanja.

Tako kot pri drugih antiholinergikih je mogoče simptome prevelikega odmerka sestavine solifenacin zdraviti na naslednje načine:

- hude centralne antiholinergične učinke, kot npr. halucinacije ali izrazita ekscitiranost: zdravite s fizostigminom ali karbaholom;
- konvulzije ali izrazita ekscitiranost: zdravite z benzodiazepini;
- respiratorno insuficienco: zdravite z umetno ventilacijo;
- tahikardijo: zdravite simptomatsko, če je treba. Zaviralce adrenergičnih receptorjev beta je treba uporabljati previdno, ker lahko sočasno preveliko odmerjanje tamsulozina izzove hudo hipotenzijo;
- zastoj urina: zdravite s kateterizacijo.

Tako kot velja za druge antimuskarinike, je treba v primeru prevelikega odmerjanja posebno pozornost nameniti bolnikom z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT (tj. hipokaliemijo, bradikardijo in sočasno uporabo zdravil, ki podaljšujejo interval QT) ali z določenimi že prej obstoječimi srčnimi boleznimi (tj. ishemijo miokarda, aritmijo, kongestivnim srčnim popuščanjem).

Akutno hipotenzijo, ki se lahko pojavi po prevelikem odmerku sestavine tamsulozin, je treba zdraviti simptomatsko. Ni verjetno, da bi hemodializa koristila, ker je tamsulozin v zelo veliki meri vezan na beljakovine v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: G04CA53

Mehanizem delovanja

Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo je tableta s fiksno kombinacijo dveh učinkovin: solifenacin in tamsulozin. Ti učinkovini imata med seboj neodvisen in komplementaren mehanizem delovanja za zdravljenje simptomov spodnjih sečil (LUTS - *lower urinary tract symptoms*), povezanih z benigno hiperplazijo prostate, s simptomi motenega shranjevanja urina.

Solifenacin je kompetitiven in selektiven antagonist muskarinskih receptorjev in nima pomembne afinitete za različne druge testirane receptorje, encime in ionske kanalčke. Solifenacin ima največjo afiniteto za muskarinske receptorje M₃, nato pa za muskarinske receptorje M₁ in M₂.

Tamsulozin je antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 . Selektivno in kompetitivno se veže na postsinaptične adrenergične receptorje α_1 , zlasti na podvrsti α_{1A} in α_{1D} , in je močan antagonist v tkivih spodnjih sečil.

Farmakodinamični učinki

Tablete zdravila Solifenacin/tamsulozin Belupo vsebujejo dve učinkovini, ki imata medsebojno neodvisne in komplementarne učinke na simptome spodnjih sečil, povezane z benigno hiperplazijo prostate, s simptomi motenega shranjevanja urina:

- Solifenacin izboljša težave s funkcijo shranjevanja urina, povezane z nenevronske sprostjanje acetilholina, ki aktivira receptorje M_3 v mehurju. Nenevronske sproščeni acetilholin senzibilizira urotelijsko senzorično funkcijo s posledično nujno po odvajanju in pogostim odvajanjem.
- Tamsulozin izboljša simptome praznjenja (poveča največjo hitrost toka urina), ker s sprostitvijo gladkih mišic v prostati, vratu mehurja in sečnici odpravi obstrukcijo. Izboljša tudi simptome motenega shranjevanja urina.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost je bila dokazana v ključni študiji 3. faze pri bolnikih s simptomi spodnjih sečil, povezanih z benigno hiperplazijo prostate, s simptomi motenega odvajanja (obstruktivnimi simptomi) in vsaj enim od naslednjih simptomov motenega shranjevanja urina (iritativnih simptomov): ≥ 8 uriniranj/24 ur in ≥ 2 nuj/24 ur.

Kombinacija solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida je od izhodišča do konca študije v primerjavi s placebom dosegla statistično značilno izboljšanje dveh primarnih opazovanih dogodkov: celotna ocena po IPSS (IPSS - *International Prostate Symptom Score*) in celotna ocena zmanjšanja nujne po odvajanju in pogostnosti odvajanja (*Total Urgency and Frequency Score*); prav tako tudi sekundarnih opazovanih dogodkov pogostnost nujne, pogostnost odvajanja, povprečni volumen urina na mikcijo, nokturije, podocene praznjenja po IPSS, podocene shranjevanja po IPSS, kakovosti življenja po IPSS (QoL - *quality of life*), oceno motečega vpliva po vprašalniku OAB-q (OAB-q - *Overactive Bladder questionnaire*) ter oceno zdravstvene kakovosti življenja po OAB-q (HRQoL - *Health Related Quality of Life*), vključno z vsemi podocenami (premagovanje, skrbi, spanje in socialni vidik).

V primerjavi s tamsulozinom v OCAS (*oral control absorption system*) je solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid prinesel večje izboljšanje celotne ocene nujne in njene pogostnosti ter pogostnosti uriniranja, količine povprečno izločenega urina na mikcijo in podocene shranjevanja po IPSS. To so spremljala bistvena izboljšanja kakovosti življenja po IPSS in celotnega seštevka zdravstvene kakovosti življenja po OAB-Q, vključno z vsemi podocenami.

Kot je bilo pričakovano, je imel solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid v primerjavi s tamsulozinom OCAS primerljivo učinkovitost v zmanjševanju simptomov po IPSS ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid

Spodnje informacije prikazujejo farmakokinetične parametre po večkratnem odmerjanju solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida.

Študija relativne biološke uporabnosti pri večkratnem odmerjanju je pokazala, da je z uporabo solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida dosežena izpostavljenost primerljiva tisti, ki je dosežena s sočasno uporabo ločenih tablet solifenacina in tamsulozina v OCAS v enakem odmerku.

Absorpcija

Po večkratnem odmerjanju solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida je bil t_{max} solifenacina v različnih študijah med 4,27 ure in 4,76 ure, t_{max} tamsulozina pa med 3,47 ure in 5,65 ure. Vrednost C_{max} solifenacina je znašala od 26,5 ng/ml do 32,0 ng/ml, C_{max} tamsulozina pa od 6,56 ng/ml in 13,3 ng/ml. Vrednosti AUC solifenacina so segle od 528 ng.h/ml do 601 ng.h/ml, tamsulozina pa od 97,1 ng.h/ml do 222 ng.h/ml. Absolutna biološka uporabnost solifenacina je približno 90 %, tamsulozina pa se po oceni absorbira od 70 do 79 %.

Izvedli so študijo vpliva hrane z enkratnim odmerkom solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida, uporabljenega na tešče, po malo mastnem in nizkokaloričnem zajtrku ter po zelo mastnem in visokokaloričnem zajtrku. Po zelo mastnem in visokokaloričnem zajtrku so v primerjavi s stanjem na tešče opazili 54 % povečanje C_{max} tamsulozinske komponente solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida in 33 % povečanje njene AUC. Malo masten in nizkokaloričen zajtrk ni vplival na farmakokinetiko tamsulozina. Na farmakokinetiko solifenacinske sestavine nista vplivala ne malo masten in nizkokaloričen zajtrk ne zelo masten in visokokaloričen zajtrk. Sočasna uporaba solifenacina in tamsulozina v OCAS je povzročila 1,19-kratno povečanje C_{max} in 1,24-kratno povečanje AUC tamsulozina v primerjavi z AUC tamsulozina v tabletah OCAS, uporabljenih samih. Znakov vpliva tamsulozina na farmakokinetiko solifenacina ni bilo.

Izločanje

Po enkratni uporabi solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida je bil $t_{1/2}$ solifenacina od 49,5 do 53,0 ur, tamsulozina pa od 12,8 do 14,0 ur.

Večkratno odmerjanje 240 mg verapamila enkrat na dan hkrati s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom je povzročilo 60 % povečanje C_{max} in 63 % povečanje AUC solifenacina, medtem ko se je C_{max} tamsulozina povečala za 115 % in njegova AUC za 122 %. Spremembe C_{max} in AUC ne veljajo za klinično pomembne.

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov 3. faze je pokazala povezanost intraindividualne variabilnosti farmakokinetike tamsulozina z razlikami v starosti, telesni višini in koncentraciji α_1 -kislega glikoproteina v plazmi. Višja starost in večja koncentracija α_1 -kislega glikoproteina sta bili povezani s povečanjem AUC, večja telesna višina pa z zmanjšanjem AUC. Isti dejavniki so povzročili podobne spremembe farmakokinetike solifenacina. Poleg tega je bilo z višjimi vrednostmi AUC povezano zvišanje gama-glutamiltranspeptidaze. Te spremembe AUC ne veljajo za klinično pomembne.

Informacije o obeh posameznih učinkovinah, uporabljenih samostojno, dopolnjujejo farmakokinetične lastnosti solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida:

Solifenacin

Absorpcija

Pri tabletah solifenacina t_{max} ni odvisen od odmerka in je lahko v razponu 3 do 8 ur po večkratnem odmerku. C_{max} in AUC se v razponu od 5 do 40 mg povečujeta sorazmerno odmerku. Absolutna biološka uporabnost je približno 90 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve solifenacina po intravenski uporabi je približno 600 l. Približno 98 % solifenacina je vezanega na beljakovine v plazmi, v prvi vrsti na α_1 -kislil glikoprotein.

Biotransformacija

Solifenacin ima majhen učinek prvega prehoda in se presnovi počasi. Solifenacin se izdatno presnovi v jetrih, predvsem preko CYP3A4. Vendar obstaja alternativna pot presnove, ki lahko pripomore k presnovi solifenacina. Sistemski očistek solifenacina je približno 9,5 l/uro. Po peroralni uporabi so v plazmi poleg solifenacina odkrili še en farmakološko aktiven presnovek (4R-hidroksisolifenacin) in tri neaktivne presnovke (N-glukuronid, N-oksidi in 4R-hidroksil-N-oksidi solifenacina).

Izločanje

Po enkratni uporabi 10 mg s [^{14}C] označenega solifenacina so v 26 dneh približno 70 % radioaktivnosti odkrili v urinu in 23 % v blatu. V urinu se približno 11 % radioaktivnosti pojavi kot nespremenjena učinkovina, približno 18 % kot N-oksidi presnovki, 9 % kot 4R-hidroksi-N-oksidi presnovki in 8 % kot 4R-hidroksi presnovek (aktivni presnovek).

Tamsulozin

Absorpcija

Pri tamsulozinu v OCAS je $t_{\max}$ od 4 do 6 ur po večkratnem odmerjanju 0,4 mg/dan. $C_{\max}$ in AUC se v razponu od 0,4 do 1,2 mg povečujeta sorazmerno odmerku. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je približno 57 %.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve tamsulozina po intravenski uporabi je približno 16 l. Približno 99 % tamsulozina je vezanega na beljakovine v plazmi, v prvi vrsti na α_1 -kislil glikoprotein.

Biotransformacija

Tamsulozin ima majhen učinek prvega prehoda in se presnovi počasi. Tamsulozin se izdatno presnovi v jetrih, predvsem preko CYP3A4 in CYP2D6. Sistemeski očistek tamsulozina je približno 2,9 l/uro. Večina tamsulozina je v plazmi v obliki nespremenjene učinkovine. Noben od presnovkov ni bil bolj aktiven od učinkovine.

Izločanje

Po enkratnem odmerku 0,2 mg s [^{14}C] označenega tamsulozina se je po 1 tednu približno 76 % radioaktivnosti izločilo v urinu in 21 % v blatu. V urinu se približno 9 % radioaktivnosti pojavi kot nespremenjeni tamsulozin, približno 16 % kot sulfat o-deetiliranega tamsulozina in 8 % kot o-etoksifenoksi oacetna kislina.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Starejše osebe

V kliničnih farmakoloških in biofarmaceutskih študijah je bila starost preiskovancev od 19 do 79 let. Po uporabi solifenacinijevega suksinata/tamsulozinijevega klorida so največjo povprečno izpostavljenost ugotovili pri starejših preiskovancih. Kljub temu pa je bila vrednost povprečne izpostavljenosti pri starejših bolnikih popolnoma primerljiva z vrednostjo pri posameznih mlajših preiskovancih. To je potrdila populacijska farmakokinetična analiza podatkov 2. in 3. faze. Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo se lahko uporablja pri starejših bolnikih.

Okvara ledvic

Solifenacinjev suksinat/tamsulozinjev klorid

Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo se lahko uporablja pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, previdno pa ga je treba uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Farmakokinetika solifenacinijevega suksinata/tamsulozinijevega klorida pri bolnikih z okvaro ledvic ni raziskana.

Naslednje navedbe predstavljajo informacije, ki so na voljo za posamezni sestavini, kar zadeva okvaro ledvic.

Solifenacin

AUC in $C_{\max}$ solifenacina se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic nista bistveno razlikovali od tistih pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) je bila izpostavljenost solifenacinu značilno večja kot pri kontrolnih osebah; povečanje $C_{\max}$ je bilo približno 30 %, AUC več kot 100 % in $t_{1/2}$ več kot 60 %. Med očistkom kreatinina in očistkom solifenacina so ugotovili statistično značilno povezanost.

Farmakokinetika pri bolnikih na hemodializi ni raziskana.

Tamsulozin

Farmakokinetiko tamsulozina so primerjali pri 6 preiskovancih z blago do zmerno ($30 \leq$ očistek kreatinina < 70 ml/min/1,73 m²) ali hudo (< 30 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic in pri 6 zdravih preiskovancih (očistek kreatinina > 90 ml/min/1,73 m²). Zaradi spremenjene vezave na α_1 -kislil glikoprotein so sicer opažali spremembo celotne koncentracije tamsulozina v plazmi, toda nevezana (aktivna) koncentracija tamsulozinijevega klorida in intrinzični očistek sta ostala razmeroma konstantna. Bolnikov s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min/1,73 m²) niso preučevali.

Okvara jeter

Solifenacinjev sukcinat/tamsulozinijev klorid

Zdravilo Solifenacin/tamsulozin Belupo se lahko uporablja pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter, kontraindicirano pa je pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Farmakokinetika solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida pri bolnikih z okvaro jeter ni raziskana. Naslednje navedbe predstavljajo informacije, ki so na voljo za posamezni sestavini, kar zadeva okvaro jeter.

Solifenacin

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh od 7 do 9) se C_{max} ni spremenila, AUC se je povečala za 60 % in $t_{1/2}$ se je podvojil. Farmakokinetika solifenacina pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni raziskana.

Tamsulozin

Farmakokinetiko tamsulozina so primerjali pri 8 preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh od 7 od 9) in pri 8 zdravih preiskovancih. Zaradi spremenjene vezave na α_1 -kisli glikoprotein so sicer opazili spremembo celotne koncentracije tamsulozina v plazmi, toda nevezana (aktivna) koncentracija tamsulozina se ni pomembno spremenila, intrinzični očistek nevezanega tamsulozina pa se je spremenil le zmerno (32 %). Tamsulozin ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih študij s solifenacinjevim sukcinatom/tamsulozinjevim kloridom niso izvedli. Solifenacin in tamsulozin sta bila vsak zase obširno ocenjena v testih toksičnosti na živalih. Izsledki so se skladali z njunim znanim farmakološkim delovanjem. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, plodnosti, embrio-fetalnega razvoja, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za povečanje pogostnosti ali sinergizem neželenih učinkov pri človeku med kombinirano uporabo solifenacina in tamsulozina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Plast tamsulozina – plast s prirejenim sproščanjem

makrogoli, visokomolekularni, 7 000 000
celuloza, mikrokristalna
koloidni, brezvodni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Plast solifenacina - plast s takojšnjim sproščanjem

kalcijev hidrogenfosfat
silicificirana mikrokristalna celuloza (kombinacija mikrokristalne celuloze in koloidnega, brezvodnega silicijevega dioksida)
hidroksipropilceluloza, malo substituirana
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

hipromeloza 6 MPas (E464)
makrogol 8000
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PA/aluminij/PVC/aluminij pretisni omot v pakiranjih, ki vsebujejo 30 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica
Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02949/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3.11.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.6.2022