POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Semquest 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 solifenacina, in plast 0,4 mg tamsulozinijevega klorida, kar ustreza 0,37 mg tamsulozina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s prirejenim sproščanjem

Tableta je rdeča, s filmsko oblogo, okrogla, s premerom 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 (nujna, pogostejša mikcija) in simptomov motenega odvajanja v povezavi z benigno hiperplazijo prostate (BHP) pri moških, pri katerih je bil odziv na zdravljenje z monoterapijo neustrezen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli moški, vključno s starejšimi
Ena tableta zdravila Semquest (6 mg/0,4 mg) peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje. Največji dnevni odmerek je ena tableta zdravila Semquest (6 mg/0,4 mg).
Tableto je treba 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 posameznih učinkovin (glejte poglavje 5.2). Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid 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 in največji dnevni odmerek pri teh bolnikih je ena tableta zdravila Semquest (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 posameznih učinkovin (glejte poglavje 5.2). Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid 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 Semquest (6 mg/0,4 mg). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh > 9) je uporaba solifenacinijevega sukcinata /tamsulozinijevega klorida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zmerni in močni zaviralci citokroma P450 3A4
Največji dnevni odmerek zdravila Semquest je treba omejiti na eno tableto (6 mg/0,4 mg). Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki hkrati prejemajo zmeren ali močan zaviralec CYP3A4, npr. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itrakonazol (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija
Za uporabo solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida pri otrocih in mladostnikih ni ustreznih indikacij.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino/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 prejemajo tudi močan zaviralec citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.5),
- bolniki z zmerno okvaro jeter, ki prejemajo tudi močan zaviralec CYP3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.5),
- bolniki s hudimi gastrointestinalnimi stanji (vključno s toksičnim megakolonom), miastenijo gravis ali glavkomom z zaprtim zakotjem ter bolniki s tveganji za te bolezni,
- bolniki z ortostatsko hipotenzijo v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid je treba previdno uporabljati pri bolnikih s/z:
- hudo okvaro ledvic,
- tveganjem za retenco urina,
- obstruktivnimi boleznimi prebavil,
- tveganjem za zmanjšano motiliteto 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 druga stanja, ki lahko povzročijo podobne simptome kot benigna hiperplazija prostate.
Pred začetkom zdravljenja s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom 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, kot sta obstoječi sindrom dolgega intervala QT in hipokaliemija, ki so prejemali solifenacinijev sukcinat, so opazili podaljšanje intervala QT in *torsade de pointes*.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejemali solifenacinijev sukcinat in tamsulozin, so poročali o angioedemu z obstrukcijo dihal. Če se pojavi angioedem, je treba zdravljenje s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom ukiniti in se ga ne sme ponoviti. Sprejeti je treba ustrezno zdravljenje in/ali ukrepe.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s solifenacinijevim sukcinatom, so poročali o anafilaktični reakciji. Če se pri bolnikih pojavi anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom ukiniti in sprejeti ustrezno zdravljenje in/ali ukrepe.

Kot pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa$_1$, se lahko tudi med zdravljenjem s tamsulozinom v posameznih primerih zniža krvni tlak, zaradi česar se lahko, redko, pojavi sinkopa.

Bolnike, ki začenjajo zdravljenje s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom, je treba opozoriti, naj ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (omotica, šibkost) sedejo ali ležejo, dokler simptomi ne minejo.

Med operacijo katarakte in glavkoma se je pri nekaterih bolnikih, ki so med operacijo ali predhodno prejemali tamsulozinijev klorid, pojavil medoperacijski sindrom 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. Uvedba zdravljenja s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom se zato ne priporoča pri bolnikih, ki imajo predvideno operacijo katarakte ali glavkoma. Ukinitev zdravljenja s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom od 1 do 2 tedna pred operacijo katarakte ali glavkoma naj bi bila v pomoč, vendar korist prenehanja zdravljenja ni bila dokazana. Zdravniki in oftalmološke ekipe morajo med predoperacijsko oceno preveriti, ali bolnik, predviden za operacijo katarakte ali glavkoma, prejema ali je prejemal solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid, da lahko zagotovijo ustrezne ukrepe za obvladanje IFIS med operacijo.

Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid 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. ketokonazolom, pri bolnikih, ki so fenotipsko slabi presnavljalci encima CYP2D6, ali pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP2D6, npr. paroksetin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba s katerim koli zdravilom z antiholinergičnimi lastnostmi lahko poveča izraženost terapevtskih učinkov in neželenih učinkov. Od prenehanja uporabe solifenacinijevega sukcinata /tamsulozinijevega klorida do uvedbe kakršnega koli antiholinergičnega zdravljenja mora miniti približno en teden. Terapevtski učinek solifenacina se lahko med sočasno uporabo agonistov holinergičnih 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 itrakonazol, lahko poveča izpostavljenost solifenacinu in tamsulozinu, zato je treba solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 uporabljati previdno. Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid se ne sme uporabljati hkrati z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih, ki so fenotipsko slabi presnavljalci encima CYP2D6, ali pri bolnikih, ki že uporabljajo močne zaviralce CYP2D6.

Sočasna uporaba solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida z verapamilom (zmernim zaviralcem CYP3A4), je povzročila približno 2,2-kratno povečanje C_{max} in AUC tamsulozina in približno 1,6-kratno povečanje C_{max} in AUC solifenacina. Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid 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. Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid 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, AUC tamsulozina pa za 1,6-krat. Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid se lahko uporablja z zaviralci CYP2D6.

Učinek indukcije encimov na farmakokinetiko solifenacina in tamsulozina ni bil 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 motiliteto 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 $alfa_1$ 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. Vendar pa diklofenak in varfarin lahko povečata hitrost izločanja tamsulozina.
- Sočasna uporaba s furosemidom 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. Medsebojnega delovanja med tamsulozinom in zdravili, ki jih presnavljajo ti encimi CYP, zato ni pričakovati.
- 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 bil 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 motnje ejakulacije. V obdobju trženja so poročali o motnjah ejakulacije, retrogradni ejakulaciji in nezmožnosti ejakulacije.

Nosečnost in dojenje
Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid ni indiciran za uporabo 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 o morebitnih pojavih omotice,

zamegljenega vida, utrujenosti in občasni zaspanosti, kar lahko neugodno vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila
Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid lahko povzroči antiholinergične neželene učinke, ki so na splošno blagi do zmerni. V kliničnih študijah so med razvojem 6 mg solifenacinijevega sukcinata/0,4 mg tamsulozinijevega klorida najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: suha usta (9,5 %), sledila sta 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 %). Akutna retenca urina (0,3 %, občasno) je najresnejši neželeni učinek, ki so ga v kliničnih študijah opazili med zdravljenjem s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov
V spodnji preglednici stolpec "pogostnost s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom" prikazuje neželene učinke, ki so jih opazili 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 placebu).

V preglednici spodaj so v stolpcih "pogostnost s solifenacinom" in "pogostnost s tamsulozinom" prikazani neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri eni od obeh učinkovin, ki se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem s solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom (nekateri od teh učinkov med programom kliničnega razvoja solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida niso bili opaženi).

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem/ Prednostno poimenovanje	**Pogostnost neželenih učinkov, opažena med razvojem solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida**	**Pogostnost neželenih učinkov, 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			
zmanjšan apetit		neznana *	
hiperkaliemija		neznana *	
Psihiatrične motnje			
halucinacije		zelo redki*	
zmedenost		zelo redki*	
delirij		neznana *	
Bolezni živčevja			

Organski sistem/ Prednostno poimenovanje	Pogostnost neželenih učinkov, opažena med razvojem solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida	Pogostnost neželenih učinkov, opažena s posameznima učinkovinama	
		solifenacin 5 mg in 10 mg#	tamsulozin 0,4 mg#
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 *	
okvara vida			neznana *
Srčne bolezni			
palpitacije		neznana *	občasni
torsades de pointes		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
suha nosna sluznica		občasni	
dispneja			neznana *
disfonija		neznana *	
epistaksa			neznana *
Bolezni prebavil			
suha usta	pogosti	zelo pogosti	
prebavne motnje	pogosti	pogosti	
zaprtje	pogosti	pogosti	občasni
navzea		pogosti	občasni
bolečine v trebuhu		pogosti	
gastroezofagealna refluksna bolezen		občasni	
driska			občasni
suho grlo		občasni	
bruhanje		redki *	občasni
obstrukcija kolona		redki	

Organski sistem/ Prednostno poimenovanje	Pogostnost neželenih učinkov, opažena med razvojem solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida	Pogostnost neželenih učinkov, opažena s posameznima učinkovinama	
		solifenacin 5 mg in 10 mg#	tamsulozin 0,4 mg#
fekalna impakcija		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
multiformni eritem		zelo redki*	neznana *
eksfoliativni dermatitis		neznana *	neznana *
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
mišična šibkost		neznana *	
Bolezni sečil			
retenca 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 iz obdobja trženja . Ti spontano poročani neželeni učinki izvirajo iz izkušenj v obdobju trženja po vsem svetu, zato njihove pogostnosti in vloge solifenacina ali tamsulozina ter njune vzročnosti ni mogoče zanesljivo ugotoviti.
**: Na podlagi poročil iz obdobja trženja, ki so jih opazili 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. Bolniki kombinacijo solifenacinijevega sukcinata/tamsulozinijevega klorida dobro prenašajo in dolgotrajna uporaba ni bila povezana s posebnimi neželenimi učinki.

Opis izbranih neželenih učinkov
Glede retence urina glejte poglavje 4.4.

Starejše osebe
Terapevtska indikacija za solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid – zmerni do hudi simptomi motenega shranjevanja urina (nujna, pogostejša mikcija) in simptomi motenega odvajanja urina pri moških 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, s povprečno starostjo 65 let. Neželeni učinki pri starejši populaciji so bili podobni kot pri 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 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 ustrezal 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 znotraj 1. ure, ne sme pa se sprožiti bruhanja.

Tako kot pri drugih antiholinergikih, je mogoče simptome prevelikega odmerjanja solifenacina zdraviti na naslednje načine:
- hude centralne antiholinergične učinke, kot so halucinacije ali izrazita vznemirjenost: zdravite s fizostigminom ali karbaholom;
- konvulzije ali izrazito vznemirjenost: 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;
- retenco 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 odmerjanju tamsulozina, je treba zdraviti simptomatsko. Hemodializa verjetno ne bi koristila, saj se tamsulozin močno veže na beljakovine v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja
Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid je tableta s fiksno kombinacijo dveh učinkovin, solifenacina in tamsulozina. Ti učinkovini imata 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 M_3, le-tem sledijo muskarinski receptorji M_1 in M_2.

Tamsulozin je antagonist adrenergičnih receptorjev $alfa_1$. Selektivno in kompetitivno se veže na postsinaptične adrenergične receptorje $alfa_1$, zlasti na podvrsti alfa1A in alfa1D, in je močan antagonist v tkivih spodnjih sečil.

Farmakodinamični učinki
Tablete zdravila Semquest vsebujejo dve učinkovini, ki imata neodvisne in komplementarne učinke na LUTS, povezane z BHP, s simptomi motenega shranjevanja urina:
- solifenacin lajša težave s funkcijo shranjevanja, povezane z nenevronskim sproščanjem acetilholina, ki aktivira receptorje M_3 v mehurju. Nenevronsko sproščeni acetilholin senzibilizira urotelijsko senzorično funkcijo, kar vodi v nujno in pogosto uriniranje.
- 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 z LUTS, povezanih z BHP, s simptomi motenega izločanja (obstruktivnimi simptomi) in vsaj s sledečo stopnjo simptomov motenega shranjevanja urina (iritativnih simptomov): ≥ 8 uriniranj/24 ur in ≥ 2 nuji/24 ur. Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid je pokazal statistično pomembno izboljšanje od izhodišča do konca študije v primerjavi s placebom v dveh primarnih opazovanih dogodkih, in sicer celotni oceni po IPSS vprašalniku (IPSS – International Prostate Symptom Score) in celotni oceni zmanjšanja nuje in pogostnosti praznjenja (Total Urgency and Frequency Score), pa tudi pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot so nuja, pogostnost uriniranja, povprečni volumen urina na mikcijo, nokturija, podocene praznjenja po IPSS, podocene shranjevanja po IPSS, kakovost življenja po IPSS (QoL), ocena motečega vpliva prekomerno aktivnega sečnega mehurja 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, skrb, spanje in socialni vidik).

V primerjavi s tamsulozinom OCAS (OCAS - oral control absorption system) je solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid dokazal večje izboljšanje celotne ocene nuje in njene pogostnosti, kot tudi pogostnosti uriniranja, količine povprečno izločenega urina na mikcijo in podocene shranjevanja po IPSS. Le-to je pomembno izboljšalo kakovost življenja po IPSS in celotno oceno zdravstvene kakovosti življenja po OAB-Q, vključno z vsemi podocenami. V primerjavi s tamsulozinom OCAS je bil, pričakovano, solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid primerljivo učinkovit pri celotni oceni po IPSS vprašalniku ($p < 0,001$).

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 primerljiva izpostavljenost, kot pri sočasni uporabi ločenih tablet solifenacina in tamsulozina 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. Vrednosti C_{max} solifenacina so variirale od 26,5 ng/ml do 32,0 ng/ml, C_{max} tamsulozina pa od 6,56 ng/mL do 13,3 ng/mL. Vrednosti AUC solifenacina so variirale 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 %, medtem, ko je za tamsulozin ocenjeno, da se 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 komponente nista vplivala ne malo masten in nizkokaloričen zajtrk ne zelo masten in visokokaloričen zajtrk. Sočasna uporaba solifenacina in tamsulozina 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 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 vrednosti 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 je t_{max} neodvisen od odmerka in se pojavi v razponu od 3 do 8 ur po večkratnem odmerku. C_{max} in AUC se v razponu od 5 do 40 mg povečujeta sorazmerno z odmerkom. 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, primarno na α_1-kisli glikoprotein.

Biotransformacija

Solifenacin ima majhen učinek prvega prehoda in se presnovi počasi. Solifenacin se izdatno presnovi v jetrih, primarno preko CYP3A4. Vendar obstajajo alternativne poti presnove, ki lahko pripomorejo 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 (4*R*-hidroksisolifenacin) in tri neaktivne presnovke (*N*-glukuronid, *N*-oksid in *4R*-hidroksil-*N*-oksid solifenacina).

Izločanje

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

Tamsulozin

Absorpcija

Pri tamsulozinu OCAS se t_{max} pojavi 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 z odmerkom. 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, primarno na α_1-kisli glikoprotein.

Biotransformacija

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

Izločanje

Po enkratnem odmerku 0,2 mg s [^{14}C] označenega tamsulozina se je po 1 tednu izločilo približno 76 % radioaktivnosti 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 ocetna kislina.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Starejše osebe

V kliničnih farmakoloških in biofarmacevtskih študijah je bila starost preiskovancev od 19 do 79 let. Po uporabi solifenacinijevega sukcinata/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. Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid se lahko uporablja pri starejših bolnikih.

Okvara ledvic
Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid
Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid se lahko uporabljapri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, previdno pa ga je treba uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.
Farmakokinetika solifenacinijevega sukcinata/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, s povečanjem C_{max} za približno 30 %, AUC za več kot 100 % in $t_{1/2}$ za 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 ≤ očistek kreatinina < 70 mL/min/1,73 m^2) ali hudo (< 30 mL/min/1,73 m^2) okvaro ledvic in pri 6 zdravih preiskovancih (očistek kreatinina > 90 ml/min/1,73 m^2). Zaradi spremenjene vezave na α1-kisli glikoprotein so sicer opazili 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 m^2) niso preučevali.

Okvara jeter
Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid
Solifenacinijev sukcinat/tamsulozinijev klorid 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 solifenacinijevim sukcinatom/tamsulozinijevim kloridom niso izvedli. Solifenacin in tamsulozin sta bila obširno ocenjena posamezno v testih toksičnosti na živalih. Izsledki so bili skladni 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, in ne vzbujajo

skrbi za povečanje pogostnosti ali sinergizem neželenih učinkov pri človeku pri kombinirani uporabi solifenacina in tamsulozina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Plast tamsulozina – plast s prirejenim sproščanjem
mikrokristalna celuloza
visokomolekularni makrogol
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Plast solifenacina – plast s takojšnjim sproščanjem
kalcijev hidrogenfosfat
silicirana mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza, malo substituirana
magnezijev stearat

Filmska obloga
hipromeloza
makrogol
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

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 škatli vsebuje 10, 20, 30, 50, 60, 90 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24 PPT3
Irska

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

H/24/03072/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve: 15. 2. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 5. 2024