

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Saurus® combo, 6 mg/0,4 mg, tablete sa modifikovanim oslobađanjem

INN: solifenacin/tamsulosin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 6 mg solifenacin-sukcinata (što odgovara 4,5 mg solifenacina) i 0,4 mg tamsulosin-hidrohlorida (što odgovara 0,37 mg tamsulosina).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Crvena, okrugla, bikonveksna film tableta prečnika približno 9 mm, sa utisnutom oznakom „T7S” sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje umerenih do teških simptoma zadržavanja mokraće (neodložna potreba za mokrenjem, povećana učestalost mokrenja) i simptoma pražnjenja mokraćne bešike udruženih sa benignom hiperplazijom prostate (BHP) kod muškaraca koji nisu adekvatno odgovorili na primenu monoterapije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli muškarci, uključujući starije osobe

Jedna tableta leka Saurus combo (6 mg/0,4 mg), oralno, jednom dnevno, sa hranom ili bez nje. Maksimalna dnevna doza je jedna tableta leka Saurus combo (6 mg/0,4 mg).

Tableta se mora progutati cela, u komadu - ne sme da se grize i žvaće. Tableta se ne sme drobiti.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku leka Saurus combo nije ispitivan. Međutim, dobro je poznato dejstvo na farmakokinetiku pojedinačnih aktivnih supstanci (videti odeljak 5.2). Lek Saurus combo se može primenjivati kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina > 30 mL/min). Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min) se moraju lečiti uz oprez, a maksimalna dnevna doza kod tih pacijenata je jedna tableta leka Saurus combo (6 mg/0,4 mg) (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku leka Saurus combo nije ispitivan. Međutim, dobro je poznato dejstvo na farmakokinetiku pojedinačnih aktivnih supstanci (videti odeljak 5.2). Lek Saurus combo se može primenjivati kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor ≤ 7). Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor: 7-9) se moraju lečiti uz oprez, a maksimalna dnevna doza kod tih pacijenata je jedna tableta leka Saurus combo (6 mg/0,4 mg). Primena leka Saurus combo kod

pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor > 9) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Umereni i snažni inhibitori citohroma P450 3A4

Maksimalna dnevna doza leka Saurus combo je ograničena na jednu tabletu (6 mg/0,4 mg). Lek Saurus combo treba primenjivati uz oprez kod pacijenata koji se istovremeno leče umerenim ili snažnim inhibitorima CYP3A4, kakvi su npr. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itrakonazol (videti odeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne indikacije za primenu leka Saurus combo kod dece i adolescenata.

4.3. Kontraindikacije

- pacijenti koji imaju preosetljivost na jednu ili obe aktivne supstance ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- pacijenti na hemodijalizi (videti odeljak 5.2)
- pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2)
- pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koji se leče i snažnim inhibitorom citohroma P450 (CYP) 3A4, npr. ketokonazolom (videti odeljak 4.5)
- pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije jetre koji se leče i snažnim inhibitorom CYP3A4, npr. ketokonazolom (videti odeljak 4.5)
- pacijenti sa teškim oboljenjima gastrointestinalnog trakta (uključujući toksični megakolon), mijastenijom gravis ili glaukomom zatvorenog ugla kao i pacijenti kod kojih postoji rizik od tih bolesti
- pacijenti sa ortostatskom hipotenzijom u anamnezi

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa:

- teškim oštećenjem funkcije bubrega
- rizikom od urinarne retencije
- opstruktivnim poremećajima gastrointestinalnog trakta
- rizikom od usporenog gastrointestinalnog motiliteta
- hijatus hernijom/gastroezofagealnim refluksom i/ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove (poput bisfosfonata) koji mogu uzrokovati ili dovesti do egzacerbacije ezofagitisa
- autonomnom neuropatijom

Pacijenta treba pregledati kako bi se isključila druga stanja i oboljenja koja mogu imati simptome slične simptomima benigne hiperplazije prostate.

Ostale uzroke učestalog mokrenja (srčana insuficijencija ili bubrežna bolest) treba utvrditi pre započinjanja lečenja primenom solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida. Ukoliko pacijent ima infekciju urinarnog trakta treba započeti odgovarajuću antibiotsku terapiju.

Produženje QT-intervalu i *torsade de pointes* su zabeleženi kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su od ranije prisutni sindrom dugog QT i hipokalijemija, koji su primenjivali solifenacin-sukcinat.

Angioedem sa opstrukcijom disajnih puteva je bio prijavljen kod nekih pacijenata lečenih solifenacin-sukcinatom i tamsulosinom. U slučaju da nastane angioedem, primena solifenacin-sukcinata/tamsulosin-hidrohlorida mora se odmah prekinuti i ne sme se ponovo započinjati. Treba preduzeti odgovarajuću terapiju i/ili mere.

Anafilaktička reakcija je prijavljena kod nekih pacijenata lečenih solifenacin-sukcinatom. Ukoliko se kod pacijenata razvije anafilaktička reakcija, lečenje primenom solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida se mora prekinuti, a odgovarajuća terapija i/ili mere treba da budu primenjene.

Kao i kod primene drugih antagonista alfa₁-adrenoreceptora, tokom lečenja tamsulosinom u pojedinačnim slučajevima može doći do pada krvnog pritiska, što u retkim slučajevima može dovesti do pojave sinkope.

Pacijente koji započinju lečenje solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohloridom treba upozoriti da sednu ili legnu pri pojavi prvih znakova ortostatske hipotenzije (vrtoglavica, slabost) dok se simptomi ne povuku.

Intraoperativni sindrom meke dužice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS- jedna vrsta sindroma male zenice) je primećen tokom operacije katarakte i glaukoma kod nekih pacijenata koji su u periodu operacije ili ranije lečeni tamsulosin hidrohloridom. IFIS može povećati rizik od nastanka očnih komplikacija tokom i nakon operacije. Zato se ne preporučuje započinjanje primene solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida kod pacijenata koji imaju zakazanu operaciju katarakte ili glaukoma. Iako se smatra da je od pomoći prekid primene solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida 1-2 nedelje pre operacije katarakte ili glaukoma, stvarna korist od prekida lečenja nije utvrđena. Tokom preoperativne pripreme, hirurzi i oftalmolozi treba da razmotre da li su pacijenti planirani za hirurške intervencije katarakte ili glaukoma prethodno lečeni ili se trenutno leče primenom solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida kako bi se osiguralo da su preduzete sve odgovarajuće mere za zbrinjavanje u slučaju pojave sindroma meke dužice tokom operacije.

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid se mora primenjivati uz oprez u kombinaciji sa umerenim i snažnim inhibitorima CYP3A4 (videti odeljak 4.5), a ne sme se upotrebljavati u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4, npr. ketokonazolom, kod pacijenata koji fenotipski sporo metabolišu CYP2D6 ili koji uzimaju snažne inhibitore CYP2D6, npr. paroksetin.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena lekova sa antiholinergičkim dejstvom može pojačati terapijska dejstva i neželjena dejstva. Posle prekida lečenja solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohloridom potrebno je sačekati približno oko 7 dana pre nego što se uvede bilo kakva antiholinergička terapija. Terapijsko dejstvo solifenacina može umanjiti istovremena primena agonista holinergičkih receptora.

Interakcije sa inhibitorima CYP3A4 i CYP2D6

Istovremena primena solifenacina i ketokonazola (snažnog inhibitora CYP3A4) (200 mg/dan) dovodi do povećanja C_{max} vrednosti solifenacina 1,4 puta a površine ispod krive za solifenacin (PIK) za 2,0 puta, dok ketokonazol u dozi od 400 mg dnevno povećava C_{max} vrednost solifenacina 1,5 puta, a PIK vrednosti 2,8 puta.

Istovremena primena tamsulosina i ketokonazola u dozi od 400 mg/dan povećava C_{max} vrednost tamsulosina 2,2 puta, a PIK vrednost 2,8 puta.

Pošto istovremena primena sa snažnim inhibitorima CYP3A4, kakvi su ketokonazol, ritonavir, nelfinavir i itrakonazol, može povećati izloženost solifenacinu i tamsulosinu, solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid treba uzimati uz oprez u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4.

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid se ne sme uzimati zajedno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 kod pacijenata koji fenotipski slabije metabolišu CYP2D6 ili koji već uzimaju snažne inhibitore CYP2D6.

Istovremena primena solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida sa verapamilom (umerenim inhibitorom CYP3A4) dovela je do povećanja C_{max} i PIK vrednosti za tamsulosin približno 2,2 puta, a C_{max} i PIK vrednosti za solifenacin približno 1,6 puta. Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid se mora uz oprez uzimati u kombinaciji sa umerenim inhibitorima CYP3A4.

Istovremena primena tamsulosina sa slabim inhibitorom CYP3A4 – cimetidinom (400 mg svakih 6 sati), je povećala PIK vrednost za tamsulosin 1,44 puta, dok C_{max} vrednost nije bila značajno promenjena. Lek Saurus combo se može primenjivati sa slabim inhibitorima CYP3A4.

Istovremena primena tamsulosina sa snažnim inhibitorom CYP2D6 paroksetinom (20 mg/dan), je povećala C_{max} vrednost tamsulosina 1,3 puta, a PIK vrednost 1,6 puta. Solifenacin sukcinat/tamsulosin hidrohlorid se može primenjivati sa inhibitorima CYP2D6.

Dejstvo indukcije enzima na farmakokinetiku solifenacina i tamsulosina nije ispitivano. Kako se solifenacin i tamsulosin metabolišu putem CYP3A4, moguće su farmakokinetičke interakcije sa induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin), koje mogu smanjiti koncentraciju solifenacina i tamsulosina u plazmi.

Ostale interakcije

Sledeće dostupne informacije se odnose na pojedinačne aktivne supstance.

Solifenacin

- Solifenacin može smanjiti dejstvo lekova koji stimulišu motilitet gastrointestinalnog trakta, kakvi su metoklopramid i cisaprid.
- *In vitro* ispitivanja solifenacina pokazala su da u terapijskim koncentracijama solifenacin ne inhibira CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Stoga se ne očekuju interakcije između solifenacina i lekova koji se metabolišu putem navedenih CYP enzima.
- Uzimanje solifenacina nije izmenilo farmakokinetiku *R*-varfarina ni *S*-varfarina niti njihovo dejstvo na protrombinsko vreme.
- Uzimanje solifenacina nije uticalo na farmakokinetiku digoksina.

Tamsulosin

- Istovremena primena sa drugim antagonistima alfa₁-adrenoreceptora može imati hipotenzivno dejstvo.
- U *in vitro* uslovima slobodna frakcija tamsulosina u ljudskoj plazmi nije izmenjena primenom diazepama, propranolola, trihlormetiazida, hlormadinona, amitriptilina, diklofenaka, glibenklamida, simvastatina ili varfarina. Tamsulosin nije izmenio slobodnu frakciju diazepama, propranolola, trihlormetiazida ni hlormadinona. Međutim, diklofenak i varfarin mogu povećati brzinu eliminacije tamsulosina.
- Istovremena primena sa furosemidom dovodi do pada koncentracije tamsulosina u plazmi, ali s obzirom na to da koncentracije ostaju unutar raspona normalnih vrednosti, istovremena primena je prihvatljiva.
- *In vitro* ispitivanja tamsulosina su pokazala da u terapijskim koncentracijama tamsulosin ne inhibira CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 niti 3A4. Stoga se ne očekuju interakcije između tamsulosina i lekova koji se metabolišu putem navedenih CYP enzima.
- Nisu primećene interakcije kada se tamsulosin primenjivao istovremeno sa atenololom, enalaprilom ili teofilinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Dejstvo solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida na plodnost još nije utvrđeno. Istraživanja na životinjama sprovedena sa solifenacinom ili tamsulosinom ne ukazuju da postoje štetna dejstva na plodnost i na rani embrionalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Poremećaji ejakulacije su zabeleženi u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima tamsulosina. U periodu nakon dobijanja dozvole za lek prijavljeni su slučajevi poremećaja ejakulacije, retrogradne ejakulacije i nemogućnosti ejakulacije.

Trudnoća i dojenje

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid nije indikovano za primenu kod žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Međutim, pacijente treba upozoriti na moguću pojavu vrtoglavice, zamućenog vida, umora i povremeno somnolencije koje mogu negativno uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid može uzrokovati antiholinergička neželjena dejstva koja su uglavnom blage do umerene težine. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva tokom kliničkih ispitivanja sprovedenih u fazi razvoja solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida su bila: suva usta (9,5%), konstipacija (3,2%) i dispepsija (uključujući bol u abdomenu; 2,4%). Druga česta neželjena dejstva su vrtoglavice (uključujući vertigo; 1,4%), zamućen vid (1,2%), umor (1,2%) i poremećaj ejakulacije (uključujući retrogradnu ejakulaciju: 1,5%). Akutna retencija mokraće (0,3%, povremeno neželjeno dejstvo) je najozbiljnije neželjeno dejstvo zapaženo tokom lečenja primenom solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida u kliničkim ispitivanjima.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U tabeli u nastavku, kolona u kojoj se navodi učestalost neželjenih reakcija na solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid odražava neželjene reakcije na lek koje su zapažene u toku dvostruko slepih kliničkih studija sprovedenih u fazi razvoja solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida (na osnovu prijava neželjenih događaja koji su povezani sa lečenjem, koja su prijavila najmanje dva pacijenta i koja se ispoljavaju sa učestalošću većom nego u placebo grupi dvostruko slepe studije).

Kolone u kojima se navodi učestalost za solifenacin i učestalost za tamsulosin neželjenih reakcija na lek (engl. *adverse drug reactions*, ADRs) prethodno prijavljene za jednu od pojedinačnih komponenti (kako je predstavljeno u Sažetku karakteristika leka (SmPC) za solifenacin 5 i 10 mg i tamsulosin 0,4 mg) i koje se isto mogu ispoljiti prilikom primene solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida (neke od njih nisu bile zapažene tokom programa kliničkog razvoja solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida).

Učestalost neželjenih reakcija je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa /Uobičajeni termini	Učestalost neželjenih reakcija na lek zabeleženih tokom faze razvoja leka solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid	Učestalost neželjenih reakcija na lek zabeležena kod primene pojedinačnih aktivnih supstanci	
		Solifenacin 5 mg i 10 mg [#]	Tamsulosin 0,4 mg [#]
Infekcije i infestacije			
Infekcije urinarnog trakta		Povremeno	
Cistitis		Povremeno	
Poremećaji imunskog sistema			
Anafilaktička reakcija		Nepoznato*	
Poremećaji metabolizma i ishrane			
Smanjen apetit		Nepoznato*	
Hiperkalemija		Nepoznato*	
Psihijatrijski poremećaji			
Halucinacije		Veoma retko*	
Stanje konfuzije		Veoma retko*	
Delirijum		Nepoznato*	

Poremećaji nervnog sistema			
Vrtoglavica	Često	Retko*	Često
Somnolencija		Povremeno	
Disgeuzija		Povremeno	
Glavobolja		Retko*	Povremeno
Sinkopa			Retko
Poremećaji oka			
Zamućen vid	Često	Često	Nepoznato*
Intraoperativni sindrom meke dužice (IFIS)			Nepoznato**
Suve oči		Povremeno	
Glaukom		Nepoznato*	
Oštećenja vida			Nepoznato*
Kardiološki poremećaji			
Palpitacije		Nepoznato*	Povremeno
<i>Torsade de Pointes</i>		Nepoznato*	
Produženje QT intervala na elektrokardiogramu		Nepoznato*	
Atrijalna fibrilacija		Nepoznato*	Nepoznato*
Aritmija			Nepoznato*
Tahikardija		Nepoznato*	Nepoznato*
Vaskularni poremećaji			
Ortostatska hipotenzija			Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Rinitis			Povremeno
Suvoća sluzokože nosa		Povremeno	
Dispneja			Nepoznato*
Disfonija		Nepoznato*	
Epistaksa			Nepoznato*
Gastrointestinalni poremećaji			
Suva usta	Često	Veoma često	
Dispepsija	Često	Često	
Konstipacija	Često	Često	Povremeno
Nauzeja		Često	Povremeno
Bolovi u abdomenu		Često	
Gastroezofagealna refluksna bolest		Povremeno	

Dijareja			Povremeno
Suvo grlo		Povremeno	
Povraćanje		Retko*	Povremeno
Opstrukcija kolona		Retko	
Fekalni zastoj		Retko	
Ileus		Nepoznato*	
Nelagodnost u abdomenu		Nepoznato*	
Hepatobilijarni poremećaji			
Poremećaj jetre		Nepoznato*	
Poremećene vrednosti laboratorijskih testova ispitivanja funkcije jetre		Nepoznato*	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Pruritus	Povremeno	Retko*	Povremeno
Suva koža		Povremeno	
Osip		Retko*	Povremeno
Urtikarija		Veoma retko*	Povremeno
Angioedem		Veoma retko*	Retko
<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i>			Veoma retko
Multiformni eritem		Veoma retko*	Nepoznato*
Eksfolijativni dermatitis		Nepoznato*	Nepoznato*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Mišićna slabost		Nepoznato*	
Poremećaji bugrega i urinarnog sistema			
Retencija urina***	Povremeno	Retko	
Otežano mokrenje		Povremeno	
Oštećenje funkcije bubrega		Nepoznato*	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			
Poremećaji ejakulacije koji obuhvataju retrogradnu ejakulaciju i nemogućnost ejakulacije	Često		Često
Prijapizam			Veoma retko
Opšti poremećaji i reakcije na mesto primene			
Umor	Često	Povremeno	
Periferni edemi		Povremeno	
Astenija			Povremeno

#: neželjene reakcije primećene pri primeni solifenacina i tamsulosina uključene u ovu tabelu su neželjene reakcije navedene u Sažecima karakteristika leka tih lekova

*: neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom periodu, ali kako se spontane prijave prikupljaju širom sveta učestalost događaja i uloga solifenicina ili tamsulosina i njihova uzročna povezanost sa neželjenim reakcijama se ne mogu pouzdano utvrditi.

** : neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom periodu a zapažene tokom operacije katarakte i glaukoma

***: videti odeljak 4.4. „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka“

Dugoročna bezbednost solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida

Profil neželjenih dejstava koji je zapažen tokom primene u tajanju do 1 godine je sličan onom primećenom u studijama koje su trajale 12 nedelja. Lek se dobro podnosi i nema posebnih neželjenih dejstava koja se dovode u vezu sa dugoročnom primenom leka.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Za retenciju urina videti odeljak 4.4. „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka“.

Starije osobe

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid je indikovao za lečenje umerenih do teških simptoma zadržavanja mokraće (neodložna potreba za mokrenjem, povećana učestalost mokrenja) i simptoma pražnjenja mokraćne bešike udruženih sa benignom hiperplazijom prostate (BHP), a to je bolest koja se javlja kod starijih muškaraca. Klinički razvoj solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida je sproveden kod pacijenata starosti od 45 do 91 godine, prosečne starosti od 65 godina. Neželjena dejstva ispoljena kod starije populacije su bila slična onim ispoljenim kod mladih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje kombinacijom solifenacina i tamsulosina može izazvati teške antiholinergičke efekte i akutnu hipotenziju. Najveća doza slučajno uzeta tokom kliničkog ispitivanja je iznosila 126 mg solifenacin-sukcinata i 5,6 mg tamsulosin-hidrohlorida. Ta doza se dobro podnosila, a jedino prijavljeno neželjeno dejstvo bila je suvoća usta u trajanju od 16 dana.

Lečenje

U slučaju predoziranja solifenacinom i tamsulosinom, pacijenta treba lečiti primenom aktivnog uglja. Ispiranje želuca je korisno ako se primeni u roku od 1 sata, a povraćanje se ne sme indukovati.

Kao i kod drugih antiholinergičkih lekova, simptomi predoziranja komponentama solifenacina se mogu lečiti na sledeći način:

- teške antiholinergičke efekte na centralni nervni sistem, kakve su halucinacije ili naglašena ekscitiranost treba da se leče primenom fizostigmina ili karbachola.
- konvulzije ili naglašenu ekscitiranost: lečiti benzodiazepinima
- respiratorna insuficijencija: lečiti primenom respiratora

- tahikardija: lečiti simptomatski ako je potrebno. Beta-blokatore treba primenjivati uz oprez jer istovremeno predoziranje tamsulosinom može izazvati tešku hipotenziju.
- retencija urina: lečiti primenom kateterizacije

Kao i kod drugih antimuskarinskih lekova, u slučaju predoziranja posebna pažnja se mora posvetiti pacijentima kod kojih je od ranije poznat rizik za produženje QT-intervalu (npr. hipokalijemija, bradikardija i istovremena primena lekova za koje je poznato da produžavaju QT-interval) i sa drugim prisutnim srčanim oboljenjima (npr. ishemijom miokarda, aritmijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom).

Akutnu hipotenziju, koja se nakon predoziranja može javiti zbog delovanja tamsulosina, treba lečiti simptomatski. Hemodijaliza verovatno ne može biti od pomoći, jer se tamsulosin u velikoj meri vezuje za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: urološki lekovi; antagonisti alfa-adrenoreceptora

ATC šifra: G04CA53

Mehanizam dejstva

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid je tableta koja sadrži fiksnu dozu kombinaciju dve aktivne supstance, solifenacina i tamsulosina. Te aktivne supstance imaju nezavisne i komplementarne mehanizme delovanja u lečenju simptoma donjeg urinarnog trakta udruženih sa benignom hiperplazijom prostate (BHP) i praćenih simptomima zadržavanja mokraće.

Solifenacin je kompetitivan i selektivan antagonist muskarinskih receptora koji nema značajan afinitet za brojne druge ispitivane receptore, enzime i jonske kanale. Solifenacin pokazuje najveći afinitet za muskarinske M_3 receptore, a zatim za muskarinske M_1 i M_2 receptore.

Tamsulosin je antagonist α_1 -adrenoreceptora. Veže se selektivno i kompetitivno za postsinaptičke α_1 -adrenoreceptore, posebno za podtipove α_{1A} i α_{1D} , i potentan je antagonist u tkivima donjih urinarnih puteva.

Farmakodinamska dejstva

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid tablete se sastoje od dve aktivne supstance koje nezavisno i komplementarno deluju na simptome donjih urinarnih puteva udruženih sa BHP i praćene simptomima zadržavanja mokraće:

Solifenacin ublažava tegobe koje su povezane sa funkcijom zadržavanja mokraće uzrokovane acetilholinom koji se ne oslobađa iz nervnih završetaka, a koji aktivira M_3 receptore u mokraćnoj bešici. Acetilholin koji se ne oslobađa iz nervnih završetaka povećava osetljivost senzorne funkcije uroepitela, što se manifestuje neodložnom potrebom za mokrenjem i učestalim mokrenjem.

Tamsulosin ublažava simptome pražnjenja mokraćne bešike (povećava maksimalnu brzinu protoka mokraće) ublažavajući opstrukciju opuštanjem glatkih mišića prostate, vrata mokraćne bešike i uretre. Ublažava takođe i simptome zadržavanja mokraće.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost je dokazana u pivotalnom kliničkom ispitivanju faze 3, sprovedenom kod pacijenata sa simptomima donjih urinarnih puteva udruženih sa BHP i praćenim simptomima pražnjenja mokraćne bešike (opstrukcijom) i najmanje sledećim nivoom (iritirajućih) simptoma zadržavanja mokraće: ≥ 8 mokrenja/24 časa i ≥ 2 epizode neodložne potrebe za mokrenjem/24 sata.

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid je pokazao statistički značajno poboljšanje od početnih vrednosti do kraja ispitivanja u odnosu na placebo grupu u dva primarna parametra praćenja ishoda - ukupan rezultat prema Međunarodnom skorom simptoma prostate (engl. *International Prostate Symptom Score*, IPSS)

i ukupan skor za neodložnu potrebu za mokrenjem i učestalost mokrenja (engl. *Total Urgency and Frequency Score*), kao i na sekundarne parametre praćenja ishoda: neodložna potreba za mokrenjem, učestalost mokrenja, prosečni izmokreni volumen mokraće po mokrenju, nokturija, IPSS subskor izmokravanja, IPSS subskor zadržavanja mokraće, IPSS kvalitet života (engl. *Quality of life*, QoL), upitnik za ocenu preterano aktivne mokraćne bešike (engl. *Overactive Bladder questionnaire* OAB-q), skor podnošenja simptoma, i skor kvaliteta života u odnosu na zdravstveno stanje (engl. *Bother score and OAB-q Health Related Quality of Life*, HRQoL) uključujući i sve subskorove (podnošenje simptoma bolesti, zabrinutost, spavanje i društveni život).

Kombinacija solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid se pokazala superiorno u poređenju sa tamsulosinom u obliku sa produženim oslobađanjem (engl. *oral controlled absorption system*, OCAS) s obzirom na poboljšanje ukupnog rezultata za neodložnu potrebu za mokrenjem i učestalosti mokrenja, kao i na poboljšanje učestalosti mokrenja, prosečno izmokrenog volumena mokraće nakon mokrenja i podrezultata za zadržavanje mokraće prema IPSS skor. Ovo je bilo praćeno značajnim poboljšanjem kvaliteta života prema IPSS QoL i rezultatima dobijenim pojačanom aktivnošću mokraćne bešike kao i HRQoL ukupnom skor. Osim toga, kombinacija solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid nije bila inferiorna u odnosu na tamsulosin u obliku sa produženim oslobađanjem prema ukupnom IPSS skor (p <0,001), kako je i očekivano.

5.2. Farmakokinetički podaci

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid

Informacije u daljem tekstu se odnose na farmakokinetičke parametre nakon primene višestrukih doza leka solifenacin-sukcinata/tamsulosin-hidrohlorida.

Ispitivanje relativne bioraspoloživosti nakon višestrukih doza je pokazalo da primena kombinacije solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid dovodi do uporedive izloženosti kao kod istovremene primene istih doza pojedinačnih tableta solifenacina i tamsulosina u obliku sa produženim oslobađanjem.

Resorpcija

Nakon višestrukih doza solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid, vrednost t_{max} solifenacina se kretala u različitim ispitivanjima od 4,27 sati do 4,76 sati, a vrednost t_{max} tamsulosina od 3,47 sati do 5,65 sati. Odgovarajuće vrednosti C_{max} solifenacina kretale su se od 26,5 nanogram/mL do 32,0 nanogram/mL, dok se C_{max} tamsulosina kretao od 6,56 nanogram/mL do 13,3 nanogram/mL. Vrednosti PIK za solifenacin su se kretale između 528 nanogram.h/mL i 601 nanogram.h/mL, a tamsulosina između 97,1 nanogram.h/mL i 222 nanogram.h/mL. Apsolutna bioraspoloživost solifenacina je bila oko 90%, dok se procenjuje da je resorpcija tamsulosina 70-79%.

Ispitivano je dejstvo hrane na jednokratnu dozu leka, u kojoj je solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid primenjivan natašte, nakon doručka sa niskim sadržajem masti i niskom kalorijskom vrednošću, kao i nakon doručka sa visokim sadržajem masti i visokom kalorijskom vrednošću. Nakon doručka sa visokim sadržajem masti i visokom kalorijskom vrednošću zapaženo je da se vrednost C_{max} tamsulosina kao komponente solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid kombinacije povećala za 54% u poređenju sa primenom leka natašte, dok je PIK povećan za 33%. Doručak sa niskim sadržajem masti i niskom kalorijskom vrednošću nije uticao na farmakokinetiku tamsulosina. Farmakokinetika solifenacina nije bila izmenjena ni u slučaju primene sa doručkom niskog sadržaja masti i niske kalorijske vrednosti, niti sa doručkom sa visokim sadržajem masti i visokom kalorijskom vrednošću.

Istovremena primena solifenacina i tamsulosina (oblik sa produženim oslobađanjem) je dovela do povećanja C_{max} vrednosti tamsulosina 1,19 puta, a PIK vrednosti 1,24 puta u poređenju sa PIK za tamsulosin kada se primene samo tablete sa produženim oslobađanjem. Nema pokazatelja koji bi ukazivali da tamsulosin deluje na farmakokinetiku solifenacina.

Eliminacija

Nakon pojedinačne primene solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid, vrednost $t_{1/2}$ solifenacina se kretala u rasponu od 49,5 do 53,0 sata, a $t_{1/2}$ tamsulosina u rasponu od 12,8 do 14,0 sati.

Višestruke doze verapamila od 240 mg jedanput dnevno u kombinaciji sa solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid su povećale vrednosti $C_{\max}$ solifenacina za 60%, a PIK za 63%, dok se $C_{\max}$ vrednost tamsulosina povećala za 115%, a PIK za 122%. Promene vrednosti $C_{\max}$ i PIK-a se ne smatraju klinički značajnim.

Populaciona farmakokinetička analiza podataka iz kliničkog ispitivanja faze 3 je pokazala da intraindividualna varijabilnost farmakokinetike tamsulosina zavisi od razlika u godinama starosti, visini, koncentraciji alfa₁-kiselog glikoproteina u plazmi. Starije životno doba i povećana koncentracija alfa₁-kiselog glikoproteina su bile povezane sa povećanjem PIK vrednosti, dok je povećanje visine bilo povezano sa smanjenjem PIK vrednosti. Isti faktori su doveli do sličnih promena u farmakokinetici solifenacina. Osim toga, povećana vrednost gama glutamil transpeptidaze je bila povezana sa većim vrednostima PIK. Ove promene PIK se ne smatraju klinički značajnim.

Informacije o pojedinačnim aktivnim supstancama kada se one primenjuju kao pojedinačni lekovi dopunjuju farmakokinetičke osobine solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid:

Solifenacin

Resorpcija

Za solifenacin tablete, $t_{\max}$ nije zavisao od doze, i postiže se 3-8 sati nakon primene višestrukih doza. $C_{\max}$ i PIK se povećavaju proporcionalno dozi između 5 mg i 40 mg. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 90%.

Distribucija

Prividni volumen distribucije solifenacina nakon intravenske primene iznosi približno 600 L. Približno 98% solifenacina je vezano za proteine plazme, prvenstveno za alfa₁-kiselu glikoprotein.

Biotransformacija

Solifenacin ima slab efekat prvog prolaza, jer se sporo metaboliše. Solifenacin se intenzivno metaboliše u jetri, prvenstveno putem CYP3A4. Međutim, postoje i drugi metabolički putevi koji mogu doprineti metabolizmu solifenacina. Sistemski klirens solifenacina iznosi oko 9,5 L/h. Nakon oralne primene u plazmi su prisutni uz solifenacin jedan farmakološki aktivan (4*R*-hidroksi solifenacin) i tri neaktivna metabolita (N-glukuronid, N-oksidi i 4*R*-hidroksil-N-oksidi solifenacina).

Eliminacija

Nakon jednokratne primene 10 mg [¹⁴C obeleženog]-solifenacina, tokom 26 dana, približno 70% radioaktivnosti je pronađeno u mokraći, a 23% u fecesu. U mokraći je približno 11% radioaktivnosti pronađeno u obliku neizmenjene aktivne supstance, približno 18% u obliku N-oksidi metabolita, 9% u obliku 4*R*-hidroksil-N-oksidi metabolita i 8% u obliku 4*R* hidroksi metabolita (aktivni metabolit).

Tamsulosin

Resorpcija

Za tamsulosin (tablete sa produženim oslobađanjem) $t_{\max}$ se postiže 4-6 sati nakon primene višestrukih doza od 0,4 mg dnevno. $C_{\max}$ i PIK se povećavaju proporcionalno dozi između 0,4 i 1,2 mg. Apsolutna bioraspoloživost je procenjena na približno 57%.

Distribucija

Volumen distribucije tamsulosina nakon intravenske primene iznosi približno 16 L. Približno 99% tamsulosina se vezuje za proteine plazme, prvenstveno za alfa₁-kiselu glikoprotein.

Biotransformacija

Tamsulosin ima slab efekat prvog prolaza jer se sporo metaboliše. Tamsulosin se u velikoj meri metaboliše u jetri, prvenstveno putem CYP3A4 i CYP2D6. Sistemski klirens tamsulosina iznosi približno 2,9 L/h. Tamsulosin je najviše prisutan u plazmi u obliku neizmenjene aktivne supstance. Nijedan od metabolita nije aktivniji od osnovnog jedinjenja.

Eliminacija

Nakon pojedinačne doze od 0,2 mg [¹⁴C obeleženog]-tamsulosina, nakon nedelju dana je približno 76% radioaktivnosti izlučeno u mokraći, a 21% u fecesu. U mokraći je približno 9% radioaktivnosti otkriveno u obliku neizmenjenog tamsulosina, približno 16% u obliku sulfata o-deetilisanog tamsulosina i 8% u obliku o-etoksifenoksi sirćetne kiseline.

Karakteristike kod posebnih grupa pacijenata

Starije osobe

U kliničkim farmakološkim i biofarmaceutskim ispitivanjima, starost ispitanika je bila između 19 i 79 godina. Nakon primene solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid najveće prosečne vrednosti izloženosti su nađene kod starijih ispitanika, iako su se skoro u potpunosti poklapale sa vrednostima izmerenim kod mlađih ispitanika.

To je potvrđeno farmakokinetičkom analizom podataka populacije iz kliničkih ispitivanja faze 2 i 3. Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid se može primenjivati kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid se može primenjivati kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, ali ga treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetika solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorida nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Sledeće izjave odražavaju dostupne informacije o pojedinačnim komponentama kada je u pitanju oštećenje funkcije bubrega.

Solifenacin

PIK i C_{max} solifenacina kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega se ne razlikuju značajno od onih nađenih kod zdravih dobrovoljaca. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min) izloženost solifenacinu je bila značajno veća od izloženosti u kontrolnim grupama, uz povećanje C_{max} za približno 30%, PIK za više od 100% a $t_{1/2}$ za više od 60%. Zapažena je statistički značajna povezanost između klirensa kreatinina i klirensa solifenacina.

Farmakokinetika kod pacijenata na hemodijalizi nije ispitivana.

Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosina je upoređena kod 6 ispitanika sa blagim do umerenim ($30 \leq CrCl < 70$ mL/min/1,73 m²) ili teškim (< 30 mL/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega i kod 6 zdravih ispitanika ($CrCl > 90$ mL/min/1,73 m²). Dok je zapažena promena ukupne koncentracije tamsulosina u plazmi kao posledica izmenjenog vezivanja za alfa₁-kiselu glikoprotein, koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulosin hidrohlorida kao i intrinzični klirens su ostali relativno nepromenjeni. Pacijenti u terminalnom stadijumu bubrežne insuficijencije ($CrCl < 10$ mL/min/1,73 m²) nisu ispitivani.

Oštećenje funkcije jetre

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid

Solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid se može primenjivati kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, ali je kontraindikovana njegova primena kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

Farmakokinetika solifenacin-sukcinat/tamsulosin-hidrohlorid nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Sledeće izjave odražavaju dostupne informacije o pojedinačnim komponentama kada je u pitanju oštećenje jetre.

Solifenacin

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor: 7-9) nije bilo uticaja na C_{max} vrednost, PIK vrednost se povećala za 60%, a vrednost $t_{1/2}$ se udvostručila. Farmakokinetika solifenacina nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosina je upoređena kod 8 ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor: 7-9) i kod 8 zdravih ispitanika. Primećena je promena ukupne koncentracije tamsulosina u plazmi kao posledica izmenjenog vezivanja za alfa₁-kiselni glikoprotein, dok se koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulosina nije značajno menjala, a promena intrinzičnog klirensa nevezanog tamsulosina je bila umerena (32%). Tamsulosin nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja solifenacin sukcinat/tamsulosin hidrohlorida nisu sprovedena. Solifenacin i tamsulosin su svaki pojedinačno detaljno ispitani u istraživanjima toksičnosti na životinjama, a rezultati su bili u skladu sa poznatim farmakološkim delovanjem. Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, uticaja na plodnost, embriofetalni razvoj, ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenog potencijala pa samim tim ne daju povod za zabrinutost zbog mogućeg pojačanja ili sinergije neželjenih dejstava pri istovremenoj primeni solifenacina i tamsulosina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Kalcijum-hidrogenfosfat
Celuloza, mikrokristalna (E460)
Kroskarmeloza-natrijum (E468)
Gvožđe-oksidi, crveni (E172)
Magnezijum-stearat (E470b)
Makrogol, visoke molekulske mase 7 000 000
Silicijum-dioksid, koloidni bezvodni

Oмотаč tablete

Hipromeloza (E464)
Makrogol
Gvožđe-oksidi, crveni (E172)
Titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je oPA/Al/PVC-Al blister koji sadrži 10 tableta sa modifikovanim oslobađanjem. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera (ukupno 30 tableta sa modifikovanim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa vežećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461529 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

23.06.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2025.