

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Urizia 6 mg/0,4 mg säädellysti vapauttava tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää kerroksen, jossa on 6 mg solifenasiinisuksinaattia, mikä vastaa 4,5 mg:aa solifenasiinia, ja kerroksen, jossa on 0,4 mg tamsulosiinihydrokloridia, mikä vastaa 0,37 mg:aa tamsulosiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti

Tabletit ovat pyöreitä, niiden halkaisija on noin 9 mm, niissä on punainen kalvopäällyste ja painatus ”6/0.4”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen liikakasvuun liittyvien keskivaikeiden tai vaikeiden virtsanpidätysvaikeuksien (äkillinen virtsaamispakko, tihentynyt virtsaamistarve) ja virtsaamiseen liittyvien oireiden hoito miehillä, joilla ei saavuteta riittävää vastetta yksilääkehoidolla.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset miehet, myös ikääntyneet

Yksi Urizia-tabletti (6 mg/0,4 mg) kerran päivässä suun kautta ruoan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Enimmäisannos on yksi Urizia-tabletti (6 mg/0,4 mg) vuorokaudessa.

Tabletti on nieltävä kokonaisena. Sitä ei saa purra tai pureskella. Tablettia ei saa murskata.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta Urizian farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Sen vaikutukset lääkkeen yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin sen sijaan tunnetaan hyvin (ks. kohta 5.2).

Uriziaa voidaan käyttää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta

(kreatiniinipuhdistuma > 30 ml/min). Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

(kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), hoidossa on oltava varovainen ja annostus saa olla enintään yksi

Urizia-tabletti (6 mg/0,4 mg) vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta Urizian farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Sen vaikutukset lääkkeen yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin sen sijaan tunnetaan hyvin (ks. kohta 5.2).

Uriziaa voidaan käyttää potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä ≤ 7). Jos

potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä 7–9), hoidossa on oltava varovainen

ja annostus saa olla enintään yksi Urizia-tabletti (6 mg/0,4 mg) vuorokaudessa. Urizian käyttö on vasta-

aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä > 9) (ks. kohta 4.3).

Kohtalaisen voimakkaat ja voimakkaat sytokromi P450 3A4:n estäjät

Urizian enimmäisannos on yksi tabletti (6 mg/0,4 mg) vuorokaudessa. Uriziaa on käytettävä varoen potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kohtalaisen voimakkailla tai voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten verapamiililla, ketokonatsolilla, ritonaviirilla, nelfinaviirilla tai itrakonatsolilla (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Urizian käytölle lapsilla ja nuorilla ei ole olennaista käyttöaihetta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hemodialyysi (ks. kohta 5.2).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta ja samanaikainen hoito voimakkaalla sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estäjällä, kuten ketokonatsolilla (ks. kohta 4.5).
- Keskivaikea maksan vajaatoiminta ja samanaikainen hoito voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä, kuten ketokonatsolilla (ks. kohta 4.5).
- Vaikeat maha-suolikanavan sairaudet (kuten toksinen megakoolon), myasthenia gravis tai ahdaskulmaglaukooma tai näiden sairauksien riski.
- Aiempi ortostaattinen hypotensio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Uriziaa on käytettävä varoen potilailla, joilla on

- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- virtsaummen riski
- obstruktiivisia maha-suolikanavan sairauksia
- maha-suolikanavan heikentyneen motiliteetin riski
- hiatushernia / ruokatorven refluksi ja/tai muiden sellaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, jotka voivat aiheuttaa ruokatorvitulehdusta tai pahentaa sitä (kuten bisfosfonaatit)
- autonominen neuropatia

Potilas on tutkittava, jotta muut eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kaltaisia oireita aiheuttavat tilat voidaan sulkea pois.

Ennen Urizia-hoidon aloittamista tulisi arvioida tiheävirtsaisuuden muiden syiden mahdollisuus (sydämen vajaatoiminta tai munuaissairaus). Jos potilaalla on virtsatietulehdus, on aloitettava sopiva bakteerilääkehoito.

QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa on havaittu potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten olemassa oleva pitkä QT-oireyhtymä ja hypokalemia ja jotka saavat solifenasiinisinaattihoitoa.

Joillakin solifenasiinisinaattia ja tamsulosiinia käyttävillä potilailla on raportoitu angioedeemaa, johon liittyy ilmasteiden tukkeutuminen. Jos angioedeemaa esiintyy, Urizia-hoito on lopetettava, eikä sitä saa aloittaa uudelleen, ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti.

Joillakin solifenasiinisinaattia käyttävillä potilailla on ilmoitettu anafylaktisia reaktioita. Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktisia reaktioita, Urizia-hoito on keskeytettävä ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti.

Kuten muitakin alfa₁-adrenoreseptorin antagonisteja käytettäessä, verenpaine voi yksittäistapauksissa laskea tamsulosiinihoidon aikana, mistä voi harvoissa tapauksissa seurata pyörtyminen. Urizia-hoidon aloittavia potilaita on neuvottava istumaan tai menemään makuulle, jos he huomaavat ortostaattisen hypotension ensioireita (huimausta, heikotusta), kunnes oireet ovat hävinneet.

Harmaakaihi- ja glaukoomaleikkauksen yhteydessä joillakin potilailla, jotka saavat tai ovat aiemmin saaneet tamsulosiinihydrokloridihoitoa, on todettu IFIS-oireyhtymä (Intra-Operative Floppy Iris Syndrome; pienen pupillin oireyhtymän muunnos). IFIS-oireyhtymä saattaa lisätä silmäkomplikaatioiden riskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Jos potilaalle on suunniteltu harmaakaihi- tai glaukoomaleikkausta, Urizia-hoidon aloittamista ei suositella. Urizian käytön lopettamista 1–2 viikkoa ennen harmaakaihi- tai glaukoomaleikkausta on pidetty hyödyllisenä, mutta hoidon keskeyttämisen hyötyjä ei ole vahvistettu. Suunniteltaessa harmaakaihi- tai glaukoomaleikkausta leikkaavan lääkärin ja hoitohenkilökunnan on selvitettävä, käyttääkö leikkauksen tuleva potilas parhaillaan tai onko hän aiemmin käyttänyt Uriziaa, jotta asianmukaisiin toimenpiteisiin leikkauksen yhteydessä ilmenevän IFIS-oireyhtymän varalta voidaan varautua.

Uriziaa on käytettävä varoen voimakkaiden ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5). Uriziaa ei saa käyttää yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin, kanssa potilaille, jotka ovat fenotyypiltään heikkoja CYP2D6-metaboloijia tai potilaille, jotka käyttävät voimakkaita CYP2D6:n estäjiä, kuten paroksetiinia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö antikolinergisiä vaikutuksia omaavien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa lääkevaikutusten tehostumiseen ja haittavaikutuksiin. Urizia-hoidon lopettamisen jälkeen tulisi pitää noin viikon tauko ennen antikolinergisen hoidon aloittamista. Samanaikainen kolinergisten agonistien käyttö saattaa heikentää solifenasiinin terapeutista vaikutusta.

Yhteisvaikutukset CYP3A4:n ja CYP2D6:n estäjien kanssa

Annettaessa solifenasiinia samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa (voimakas CYP3A4:n estäjä) (200 mg/vrk) solifenasiinin C_{max}-arvo suureni 1,4-kertaiseksi ja AUC-arvo (area under the curve) 2,0-kertaiseksi. Ketokonatsoliannoksella 400 mg/vrk solifenasiinin C_{max}-arvo suureni 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,8-kertaiseksi.

Annettaessa tamsulosiinia samanaikaisesti ketokonatsolin (400 mg/vrk) kanssa tamsulosiinin C_{max}-arvo suureni 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,8-kertaiseksi.

Koska samanaikainen annostelu voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin, ritonaviirin, nelfinaviirin ja itrakonatsolin kanssa, voi lisätä altistumista sekä solifenasiinille että tamsulosiinille, Uriziaa tulisi käyttää varovaisesti yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa. Uriziaa ei tulisi antaa yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa potilaille, jotka ovat fenotyypiltään heikkoja CYP2D6-metaboloijia tai jotka käyttävät jo voimakkaita CYP2D6:n estäjiä.

Urizian samanaikainen annostelu verapamiiliin (kohtalaisen voimakas CYP3A4:n estäjä) kanssa nosti tamsulosiinin C_{max}-arvon ja AUC-arvon noin 2,2-kertaiseksi ja solifenasiinin C_{max}-arvon ja AUC-arvon noin 1,6-kertaiseksi. Uriziaa on käytettävä varoen yhdessä kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa.

Tamsulosiinin samanaikainen annostelu simetidiiniin (400 mg 6 tunnin välein), heikon CYP3A4:n estäjän, kanssa nosti tamsulosiinin AUC-arvon 1,44-kertaiseksi, mutta C_{max}-arvossa ei tapahtunut merkittävää muutosta. Uriziaa voidaan käyttää heikkojen CYP3A4:n estäjien kanssa.

Annettaessa tamsulosiinia samanaikaisesti paroksetiiniin (20 mg/vrk), voimakkaan CYP2D6:n estäjän, kanssa tamsulosiinin C_{max}-arvo suureni 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvo 1,6-kertaiseksi. Uriziaa voidaan käyttää CYP2D6:n estäjien kanssa.

Entsyymi-induktion vaikutuksia solifenasiinin ja tamsulosiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska solifenasiini ja tamsulosiini metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä, farmakokineettiset yhteisvaikutukset CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiinin) kanssa ovat mahdollisia, jolloin solifenasiinin ja tamsulosiinin pitoisuudet plasmassa saattavat alentua.

Muut yhteisvaikutukset

Seuraavat tiedot perustuvat yksittäisiä vaikuttavia aineita koskeviin, käytettävissä oleviin tietoihin.

Solifenasiini

- Solifenasiini saattaa heikentää maha-suolikanavan motiliteettia stimuloivien lääkevalmisteiden, kuten metoklopramidin ja sisapridin, vaikutusta.
- *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että terapeuttisina pitoisuuksina solifenasiini ei estä entsyymejä CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 tai 3A4. Siksi solifenasiinin ja näiden CYP-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.
- Solifenasiinin käyttö ei muuttanut *R*-varfariinin eikä *S*-varfariinin farmakokinetiikkaa eikä niiden vaikutuksia protrombiiniaikaan.
- Solifenasiinin käyttö ei vaikuttanut digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Tamsulosiini

- Samanaikainen käyttö muiden alfa₁-adrenoreseptorin antagonistien kanssa voi aiheuttaa hypotensiota.
- Diatsepaami, propranololi, trikloorimetiatsidi, kloorimadinoni, amitriptyliini, diklofenaakki, glibenklamidi, simvastatiini tai varfariini eivät muuttaneet tamsulosiinin vapaata fraktiota ihmisen plasmassa *in vitro*. Tamsulosiini ei muuta diatsepaamin, propranololin, trikloorimetiatsidin ja kloorimadinonin vapaata fraktiota. Diklofenaakki ja varfariini saattavat kuitenkin lisätä tamsulosiinin eliminaationopeutta.
- Samanaikainen käyttö furosemidin kanssa pienentää tamsulosiinin pitoisuutta plasmassa, mutta koska pitoisuus pysyy normaalialueella, samanaikainen käyttö on hyväksyttävää.
- *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että terapeuttisina pitoisuuksina tamsulosiini ei estä entsyymejä CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 tai 3A4. Siksi tamsulosiinin ja näiden CYP-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.
- Yhteisvaikutuksia ei ole havaittu, kun tamsulosiinia on annettu samanaikaisesti atenololin, enalapriilin tai teofylliinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Urizian vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole varmistettu. Solifenasiinilla tai tamsulosiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen tai varhaiseen alkionkehitykseen (ks. kohta 5.3).

Ejakulaatiohäiriöitä on todettu kliinisissä lyhyt- ja pitkäaikaistutkimuksissa, joissa on käytetty tamsulosiinia. Ejakulaatiohäiriöitä, retrogradista ejakulaatiota ja siemensyöksyn puuttumista on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Raskaus ja imetys

Uriziaa ei ole tarkoitettu naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Urizian vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että hoidon yhteydessä voi esiintyä huimausta, näön hämärtymistä, väsymystä ja melko harvoin uneliaisuutta. Nämä vaikutukset voivat heikentää potilaan ajokykyä tai koneiden käyttökykyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Urizia voi aiheuttaa antikolinergisiä haittavaikutuksia, jotka ovat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia. Urizian kehittämisvaiheen kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat suun kuivuminen (9,5 %), ummetus (3,2 %) ja ruuansulatushäiriöt (mukaan lukien vatsakipu; 2,4 %). Muita yleisiä haittavaikutuksia ovat pyöräytyminen (mukaan lukien huimaus; 1,4 %), näön hämärtyminen (1,2 %), väsymys (1,2 %), ja ejakulaatiohäiriöt (mukaan lukien retrogradinen ejakulaatio; 1,5 %). Akuutti virtsaumpi (0,3 %, melko harvinainen) on vakavin kliinisissä tutkimuksissa havaittu Urizia-hoitoon liittyvä haittavaikutus.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa sarake ”esiintyvyys Urizialla” sisältää haittavaikutukset, jotka on havaittu Urizian kehittämisvaiheen kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa (hoitoon liittyvät raportit haittavaikutuksista, joita on todettu vähintään kahdella potilaalla ja joiden esiintyvyys kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa oli suurempi kuin lumelääkkeellä).

Sarakkeet ”esiintyvyys solifenasiinilla” ja ”esiintyvyys tamsulosiinilla” sisältävät haittavaikutukset, joita on raportoitu aiemmin Urizia-valmisteen yksittäisten vaikuttavien aineiden yhteydessä (sellaisena kuin ne on esitetty solifenasiinin 5 ja 10 mg ja tamsulosiinin 0,4 mg valmisteyhteenvedoissa) ja joita voi esiintyä myös Urizian käytön yhteydessä (joitakin näistä haittavaikutuksista ei ole havaittu Urizian kliinisen kehitysohjelman aikana).

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus / suositeltu termi	Urizian kehityksen aikana havaittujen haittavaikutusten esiintyvyys	Yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys	
		solifenasiini 5 mg ja 10 mg [#]	tamsulosiini 0,4 mg [#]
Infektiot			
Virtsatieinfektio		Melko harvinainen	
Kystiitti		Melko harvinainen	
Immuunijärjestelmä			
Anafylaktinen reaktio		Tuntematon*	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Vähentynyt ruokahalu		Tuntematon*	
Hyperkalemia		Tuntematon*	
Psyykkiset häiriöt			
Aistiharhat		Hyvin harvinainen*	
Sekavuus		Hyvin harvinainen*	
Delirium		Tuntematon*	
Hermosto			
Huimaus	Yleinen	Harvinainen*	Yleinen
Uneliaisuus		Melko harvinainen	

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus / suositeltu termi	Urizian kehityksen aikana havaittujen haittavaikutusten esiintyvyys	Yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys	
		solife nasiini 5 mg ja 10 mg [#]	tamsulosiini 0,4 mg [#]
Makuaistin häiriö		Melko harvinainen	
Päänsärky		Harvinainen*	Melko harvinainen
Pyörtyminen			Harvinainen
Silmät			
Näön hämärtyminen	Yleinen	Yleinen	Tuntematon*
IFIS-oireyhtymä			Tuntematon* *
Silmien kuivuminen		Melko harvinainen	
Silmänpainetauti		Tuntematon*	
Näön heikentyminen			Tuntematon*
Sydän			
Sydämentykytys		Tuntematon*	Melko harvinainen
Kääntyvien kärkien takykardia		Tuntematon*	
QT-ajan piteneminen EKG:ssä		Tuntematon*	
Eteisvärinä		Tuntematon*	Tuntematon*
Rytmihäiriöt			Tuntematon*
Takykardia		Tuntematon*	Tuntematon*
Verisuonisto			
Ortostaattinen hypotensio			Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Nuha			Melko harvinainen
Nenän limakalvojen kuivuminen		Melko harvinainen	
Hengenahdistus			Tuntematon*
Dysfonia		Tuntematon*	
Nenäverenvuoto			Tuntematon*
Ruoansulatuselimistö			
Suun kuivuminen	Yleinen	Hyvin yleinen	
Dyspepsia	Yleinen	Yleinen	
Ummetus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Pahoinvointi		Yleinen	Melko harvinainen
Vatsakipu		Yleinen	
Ruokatorven refluksitauti		Melko harvinainen	
Ripuli			Melko harvinainen
Nielun kuivuminen		Melko harvinainen	
Oksentelu		Harvinainen*	Melko harvinainen
Paksusuolen obstruktio		Harvinainen	
Ulostetukkeuma		Harvinainen	

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus / suositeltu termi	Urizian kehityksen aikana havaittujen haittavaikutusten esiintyvyys	Yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys	
		solifenasiini 5 mg ja 10 mg [#]	tamsulosiini 0,4 mg [#]
Suolitukos		Tuntematon*	
Vatsavaivat		Tuntematon*	
Maksa ja sappi			
Maksasairaus		Tuntematon*	
Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset		Tuntematon*	
Iho ja ihonalainen kudος			
Kutina	Melko harvinainen	Harvinainen*	Melko harvinainen
Ihon kuivuminen		Melko harvinainen	
Ihottuma		Harvinainen*	Melko harvinainen
Nokkosihottuma		Hyvin harvinainen*	Melko harvinainen
Angioedeema		Hyvin harvinainen*	Harvinainen
Stevens-Johnsonin oireyhtymä			Hyvin harvinainen
Erythema multiforme		Hyvin harvinainen*	Tuntematon*
Kesivä ihottuma		Tuntematon*	Tuntematon*
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Lihashyökkös		Tuntematon*	
Munuaiset ja virtsatie			
Virtsaumpi***	Melko harvinainen	Harvinainen	
Virtsaamisvaikeudet		Melko harvinainen	
Munuaisten vajaatoiminta		Tuntematon*	
Sukupuolielimet ja rinnat			
Ejakulaatiohäiriöt mukaan lukien retrogradinen ejakulaatio ja siemensyöksyn puuttuminen	Yleinen		Yleinen
Priapismi			Hyvin harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Väsymys	Yleinen	Melko harvinainen	
Perifeerinen turvotus		Melko harvinainen	
Voimattomuus			Melko harvinainen

[#]: Taulukossa esitetyt solifenasiinin ja tamsulosiinin haittavaikutukset on lueteltu kyseisiä aineita sisältävien tuotteiden valmisteyhteenvedoissa.

*: Markkinoille tulon jälkeen saadut raportit. Koska spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset koskevat markkinoille tulon jälkeisiä kokemuksia kaikkialta maailmasta, vaikutusten esiintyvyyttä ja solifenasiinin tai tamsulosiinin roolia niiden aiheuttajina ei pystytä määrittämään luotettavasti.

** : Markkinoille tulon jälkeen saadut raportit, havainnot kaihi- ja glaukoomaleikkauksen aikana.

***: Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset.

Urizian pitkäaikainen turvallisuus

Haittavaikutusprofiili oli enintään 1 vuoden kestäneessä hoidossa samanlainen kuin 12 viikon tutkimuksissa. Tuote on hyvin siedetty, eikä mikään haittavaikutus liity erityisesti sen pitkäaikaiskäyttöön.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Virtsauampi: Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Ikääntyneet

Urizian käyttöaihe, eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvien keskivaikeiden tai vaikeiden virtsanpidätysvaikeuksien (äkillinen virtsaamispakko, tihentynyt virtsaamistarve) ja virtsaamiseen liittyvien oireiden hoito, on ikääntyneiden miesten sairaus. Urizian kliininen kehitystyö on tehty 45–91-vuotiailla potilailla tutkittavien keski-ikä ollessa 65 vuotta. Ikääntyneiden potilaiden keskuudessa haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin nuorempien.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Solifenasiinin ja tamsulosiinin yhdistelmän yliannostus saattaa aiheuttaa vakavia antikolinergisiä vaikutuksia ja akuuttia hypotensiota. Kliinisissä tutkimuksissa suurin tahattomasti otettu annos vastasi 126 mg:aa solifenasiinisuksinaattia ja 5,6 mg:aa tamsulosiinihydrokloridia. Tämä annos oli hyvin siedetty, ja ainoa ilmoitettu haittavaikutus oli lievä suun kuivuminen 16 päivän ajan.

Hoito

Solifenasiinin ja tamsulosiinin yliannostustapauksessa potilaalle on annettava läakehiiltä. Vatsahuuhtelusta on hyötyä, jos se tehdään tunnin kuluessa, mutta potilasta ei tule oksennuttaa.

Kuten muidenkin antikolinergien yhteydessä, solifenasiinikomponentin yliannostusoireita voidaan hoitaa seuraavasti:

- Vaikeat sentraaliset antikolinergiset vaikutukset, kuten hallusinaatiot tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan fysostigmiinilla tai karbakolilla.
- Kouristukset tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan bentsodiatsepiineilla.
- Hengitysvajaus: hoidetaan avustamalla hengitystä.
- Takykardia: hoidetaan tarvittaessa oireenmukaisesti.
Beetasalpaajia on käytettävä varoen, sillä samanaikainen tamsulosiiniyliannostus saattaa aiheuttaa voimakasta hypotensiota.
- Virtsauampi: hoidetaan katetroimalla.

Kuten muidenkin muskariinireseptorien salpaajien yhteydessä, yliannostustapauksessa on kiinnitettävä erityistä huomiota potilaisiin, joilla tiedetään olevan QT-ajan pidentymisen riski (esim. hypokalemia, bradykardia ja QT-väliä pidentävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö) ja joilla on aiemmin todettu sydänsairaus (sydänlihaksen hapenpuute, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

Tamsulosiinikomponentin yliannostuksen jälkeistä mahdollista akuuttia hypotensiota on hoidettava oireenmukaisesti. Hemodialyysistä ei ole todennäköisesti hyötyä, sillä tamsulosiini on voimakkaasti sitoutunut plasmaproteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergisiä alfareseptoreita salpaavat lääkkeaineet.
ATC-koodi: G04CA53

Vaikutusmekanismi

Urizia on kiinteäannoksinen yhdistelmätabletti, joka sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, solifenasiinia ja tamsulosiinia. Nämä lääkkeaineet vaikuttavat toisistaan riippumatta ja toisiaan täydentäen, kun niillä hoidetaan eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyviä alempien virtsateiden oireita, joihin liittyy virtsanpidätysvaikeuksia.

Solifenasiini on kilpaileva ja selektiivinen muskariinireseptorien antagonisti, jolla ei ole merkittävää vaikutusta muihin tutkittuihin reseptoreihin, entsyymeihin ja ionikanaviin. Solifenasiinin affiniteetti on suurin M₃-muskariinireseptoreihin ja sen jälkeen M₁- ja M₂-muskariinireseptoreihin.

Tamsulosiini on alfa₁-adrenoreseptorin antagonisti. Se sitoutuu selektiivisesti ja kilpailevasti postsynaptisiin alfa₁-adrenoreseptoreihin, erityisesti alatyyppeihin alfa_{1A} ja alfa_{1D}. Se on voimakas antagonisti alempien virtsateiden kudoksissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Urizia-tabletit koostuvat kahdesta vaikuttavasta aineesta, jotka vaikuttavat toisistaan riippumatta ja toisiaan täydentäen, kun niillä hoidetaan eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyviä alempien virtsateiden oireita, joihin liittyy virtsanpidätysvaikeuksia:

Solifenasiini parantaa virtsanpidätysongelmia, jotka liittyvät virtsarakon M₃-reseptoreita aktivoivaan ei-neuronaalisesti vapautuvaan asetyylikoliiniin. Ei-neuronaalisesti vapautuva asetyylikoliini herkistää uroteelin toimintaa ja ilmenee virtsaamispaikkona ja usein toistuvana virtsaamisena.

Tamsulosiini parantaa virtsaamisoireita (se lisää virtsaamisen nopeutta), sillä se lievittää obstruktiota rentouttamalla eturauhasen, virtsarakon kaulan ja virtsaputken sileää lihasta. Lisäksi se parantaa virtsanpidätysvaikeuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho osoitettiin vaiheen 3 avaintutkimuksessa potilailla, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyviä alempien virtsateiden oireita ja virtsarakon tyhjenemiseen liittyviä (obstruktiivisia) oireita sekä vähintään seuraavat virtsanpidätykseen liittyvät (irritatiiviset) oireet: ≥ 8 virtsauskertaa / 24 tuntia ja ≥ 2 virtsaamispaikkotapahtumaa / 24 tuntia.

Urizia tuotti lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevän parannuksen alkuvaiheesta tutkimuksen loppuun mennessä kahdessa ensisijaisessa päätetapahtumassa, jotka olivat IPSS- (International Prostate Symptom Score) kokonaispistemäärä ja Total Urgency and Frequency Score -pistemäärä, sekä toissijaisissa päätetapahtumissa, jotka olivat virtsaamispaikko, virtsaamistiheys, keskimääräinen virtsan määrä virtsauskertaa kohden, nokturia, IPPS:n virtsaamista koskeva osapistemäärä, IPSS:n virtsanpidätystä koskeva osapistemäärä, IPSS elämänlaatu (quality of life, QoL) -pistemäärä, yliaktiivisen rakon kyselyn (OAB-q) Bother -pistemäärä ja OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL) -pistemäärä, mukaan lukien kaikki osapistemäärät (selviytyminen, huoli, uni ja sosiaalinen). Vertailussa Urizia tuotti tamsulosiini OCAS -valmistetta suuremman parannuksen Total Urgency and Frequency Score -pistemäärässä sekä virtsaamistiheydessä, keskimääräisessä virtsan määrässä virtsauskertaa kohden sekä IPSS:n virtsanpidätystä koskevassa osapistemäärässä. Lisäksi IPSS QoL- ja OAB-Q HRQoL -kokonaispistemäärä sekä kaikki osapistemäärät paranivat merkitsevästi. Odotetusti Urizia oli myös IPSS-kokonaispistemäärässä vertailukelpoinen tamsulosiini OCAS -valmisteen kanssa ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokineetiikka

Urizia

Seuraavat tiedot koskevat farmakokineettisiä parametreja toistuvien Urizia-annosten jälkeen. Toistuvien annosten suhteellista biologista hyötyosuutta koskevassa tutkimuksessa osoitettiin, että Urizian annostelu tuottaa altistuksen, joka on verrattavissa solifenasiinin ja tamsulosiini OCAS -valmisteen samanaikaiseen annosteluun erillisinä tabletteina yhtä suurilla annoksilla.

Imeytyminen

Urizian toistuvan annostelun jälkeen solifenasiinin t_{\max} -arvo oli eri tutkimuksissa 4,27–4,76 tuntia ja tamsulosiinin t_{\max} -arvo oli 3,47–5,65 tuntia. Solifenasiinin vastaava C_{\max} -arvo vaihteli välillä 26,5–32,0 ng/ml ja tamsulosiinin C_{\max} -arvo välillä 6,56–13,3 ng/ml. Solifenasiinin AUC-arvot vaihtelivat välillä 528–601 ng.h/ml ja tamsulosiinin välillä 97,1–222 ng.h/ml. Solifenasiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 90 %, kun taas tamsulosiinista arvioidaan imeytyvän 70–79 %.

Ruoan vaikutusta tutkittiin kerta-annoksen imeytymiseen annostelemalla Urizia paasto-olosuhteissa, vähärasvaisen ja vähäkalorisen aamiaisen jälkeen sekä runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aamiaisen jälkeen. Urizian tamsulosiini-komponentin C_{\max} -arvo suureni 54 % runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aamiaisen jälkeen verrattuna paastotilanteeseen, ja AUC-arvo puolestaan suureni 33 %. Vähärasvainen ja vähäkalorinen aamiaisen ei vaikuttanut tamsulosiinin farmakokinetiikkaan. Vähärasvainen ja vähäkalorinen tai runsasrasvainen ja runsaskalorinen aamiaisen ei vaikuttanut solifenasiini-komponentin farmakokinetiikkaan.

Solifenasiinin ja tamsulosiini OCAS -valmisteen samanaikainen annostelu suurensi tamsulosiinin C_{\max} -arvon 1,19-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,24-kertaiseksi verrattuna AUC-arvoon, kun tamsulosiini OCAS -tabletit annosteltiin yksinään. Tamsulosiinin ei havaittu vaikuttavan solifenasiinin farmakokinetiikkaan.

Eliminaatio

Urizian kerta-annoksen jälkeen solifenasiinin $t_{1/2}$ -aika vaihteli välillä 49,5–53,0 tuntia ja tamsulosiinin välillä 12,8–14,0 tuntia.

Urizian kanssa toistuvasti annosteltu verapamiili 240 mg q.d. suurensi solifenasiinin C_{\max} -arvoa 60 % ja AUC-arvoa 63 %. Tamsulosiinin C_{\max} -arvo suureni 115 % ja AUC-arvo 122 %. C_{\max} - ja AUC-arvojen muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Populaatiofarmakokineettisessä vaiheen 3 tutkimusaineistojen analyysissä todettiin, että tamsulosiinin farmakokinetiikassa tapahtuva yksilöiden sisäinen vaihtelu liittyi iän, pituuden ja happaman α_1 -glykoproteiinin plasmapitoisuuksien eroihin. Korkeampi ikä ja hapan α_1 -glykoproteiini liittyi AUC-arvon kasvuun, kun taas pituuden lisääntyminen liittyi AUC-arvon pienenemiseen. Samat tekijät aiheuttivat vastaavankaltaiset muutokset solifenasiinin farmakokinetiikkaan. Lisäksi gammaglutamyylitranspeptidaasin lisääntyminen liittyi korkeampiin AUC-arvoihin. Näitä AUC-arvojen muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Urizian farmakokineettisiä ominaisuuksia täydentävät tiedot valmisteen yksittäisten vaikuttavien aineiden käytöstä erillisinä tuotteina:

Solifenasiini

Imeytyminen

Solifenasiinitablettien osalta t_{\max} ei ole riippuvainen annoksesta, ja se on 3–8 tuntia toistuvien annosten jälkeen. C_{\max} - ja AUC-arvo suurenevät suhteessa annokseen, kun annos on 5–40 mg. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annostelun jälkeen solifenasiinin ilmeinen jakaantumistilavuus on noin 600 l. Solifenasiini sitoutuu suuressa määrin (noin 98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan α_1 -glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Solifenasiinilla on vähäinen ensikierron vaikutus ja aine metaboloituu hitaasti. Solifenasiini metaboloituu pääasiassa maksassa erityisesti CYP3A4:n välityksellä. On myös vaihtoehtoisia metaboliareittejä, jotka saattavat osallistua solifenasiinin metaboliaan. Solifenasiinin systeeminen puhdistuma on noin 9,5 l/h. Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen plasmassa on todettu solifenasiinin lisäksi yksi farmakologisesti aktiivinen metaboliitti (4R-hydroksisolifenasiini) ja kolme ei-aktiivista metaboliittia (solifenasiinin N-glukuronidi, N-oksidi ja 4R-hydroksi-N-oksidi).

Eliminaatio

Kun suun kautta annettiin 10 mg ^{14}C -merkittyä solifenasiinia kerta-annoksena, noin 70 % radioaktiivisuudesta mitattiin virtsasta ja 23 % ulosteesta 26 vuorokauden aikana. Noin 11 % radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa, noin 18 % N-oksidi metaboliittina, 9 % 4R-hydroksi-N-oksidi metaboliittina ja 8 % 4R-hydroksimetaboliittina (aktiivinen metaboliitti).

Tamsulosiini

Imeytyminen

Tamsulosiini OCAS -valmisteen t_{\max} on 4–6 tuntia toistuvan 0,4 mg/vrk annostelun jälkeen. C_{\max} - ja AUC-arvo suurenevät suhteessa annokseen, kun annos on 0,4–1,2 mg. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on arviolta noin 57 %.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annostelun jälkeen tamsulosiinin jakaantumistilavuus on noin 16 l. Keskimäärin 99 % tamsulosiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan α_1 -glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Tamsulosiinilla on vähäinen ensikierron vaikutus ja se metaboloituu hitaasti. Tamsulosiini metaboloituu pääasiassa maksassa erityisesti CYP3A4:n ja CYP2D6:n välityksellä. Tamsulosiinin systeeminen puhdistuma on noin 2,9 l/h. Suurin osa tamsulosiinista on plasmassa muuttumattomana aktiivisena aineena. Yksikään metaboliiteista ei ole alkuperäistä yhdistettä aktiivisempi.

Eliminaatio

Kun suun kautta annettiin 0,2 mg ^{14}C -merkittyä tamsulosiinia kerta-annoksena, noin 76 % radioaktiivisuudesta mitattiin virtsasta ja 21 % ulosteesta 1 viikon jälkeen. Noin 9 % radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa, noin 16 % o-de-etyloidun tamsulosiinin sulfaattina ja 8 % o-etoksifenoksietikkahappona.

Erityisryhmät

Ikääntyneet

Tutkittavien ikä vaihteli kliinisissä farmakologisissa ja biofarmaseuttisissa tutkimuksissa välillä 19–79 vuotta. Urizian annon jälkeen suurimmat keskimääräiset altistumisarvot todettiin ikääntyneillä tutkittavilla, vaikka arvot menivät lähes täysin päällekkäin nuoremmilla tutkittavilla todettujen arvojen kanssa. Havainto vahvistettiin vaiheen 2 ja 3 tutkimusaineistojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Uriziaa voidaan käyttää ikääntyneillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Urizia

Uriziaa voidaan käyttää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, mutta sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Urizian farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Seuraavat tiedot perustuvat yksittäisiä vaikuttavia aineita koskeviin, käytettävissä oleviin munuaisten vajaatoimintaan liittyviin tietoihin.

Solifenasiini

Solifenasiinin AUC- ja C_{\max} -arvot eivät olleet merkittävästi erilaisia potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) solifenasiinialtistus oli merkittävästi suurempi kuin verrokeilla (C_{\max} noin 30 %, AUC-arvo yli 100 % ja $t_{1/2}$ yli 60 % suurempi). Kreatiniinipuhdistuman ja solifenasiinipuhdistuman välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä suhde. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu hemodialyysihoitoa saavilla potilailla.

Tamsulosiini

Tamsulosiinin farmakokinetiikkaa on vertailtu 6 tutkittavalla, joilla oli lievä tai keskivaikea ($30 \leq$ kreatiniinipuhdistuma < 70 ml/min/1,73 m²) tai vaikea (< 30 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta, sekä 6 terveellä tutkittavalla (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min/1,73 m²). Vaikka tamsulosiinin plasmapitoisuudessa havaittiin muutos, joka johtui happamaan α_1 -glykoproteiiniin sitoutumisen muutoksesta, vapaan (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus sekä luontainen puhdistuma pysyivät jokseenkin vakiona. Valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Urizia

Uriziaa voidaan käyttää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, mutta sen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Urizian farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Seuraavat tiedot perustuvat yksittäisiä vaikuttavia aineita koskeviin, käytettävissä oleviin maksan vajaatoimintaan liittyviin tietoihin.

Solifenasiini

Potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), C_{\max} ei muuttunut, AUC-arvo suureni 60 %:lla ja $t_{1/2}$ kaksinkertaistui. Solifenasiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Tamsulosiini

Tamsulosiinin farmakokinetiikkaa on vertailtu 8 tutkittavalla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä 7–9) ja 8 terveellä tutkittavalla. Vaikka tamsulosiinin plasmapitoisuudessa havaittiin muutos, joka johtui happamaan α_1 -glykoproteiiniin sitoutumisen muutoksesta, vapaan (aktiivisen) tamsulosiinin pitoisuus ei muuttunut merkitsevästi ja vapaan tamsulosiinin luontaisessa puhdistumassa tapahtui vain kohtalainen (32 %) muutos. Tamsulosiinia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Urizialla ei ole tehty ei-kliinisiä tutkimuksia. Solifenasiinia ja tamsulosiinia on tutkittu erikseen laajalti eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, joissa saadut havainnot ovat vastanneet tunnettuja farmakologisia vaikutuksia. Ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle perustuen konventionaalisiin turvallisuusfarmakologisiin, toistuvan annostelun toksisuutta koskeviin, hedelmällisyyttä tai alkion- tai sikiönkehitystä koskeviin ja genotoksisuus- ja karsinogeenisyystutkimuksiin, eivätkä aiheuta huolta haittavaikutusten voimistumisen tai synergistisen vaikutuksen osalta, kun solifenasiinia ja tamsulosiinia annetaan samanaikaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

Maltoosi

Makrogoli 7.000.000

Makrogoli 8000

Magnesiumstearaatti (E470b)

Butyylihydroksitoluenei (E321)

Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)

Hypromelloosi (E464)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiiniläpipainopakkaukset, joissa 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tai 200 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Astellas Pharma a/s
Kajakvej 2
2770 Kastrup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31656

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivä: 29. tammikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.2.2015