

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solifenacin/Tamsulosin STADA 6 mg/0,4 mg säädellysti vapauttavat tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.

Tabletit ovat punaisia, kalvopäällysteisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia, halkaisijaltaan noin 9 mm ja niiden toisella puolella on kaiverrus ”T7S”.

### 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

##### Annostus

*Aikuiset miehet, myös ikääntyneet*

Yksi Solifenacin/Tamsulosin Stada -tabletti (6 mg/0,4 mg) kerran päivässä suun kautta ruoan yhteydessä tai ilman ruokaa. Enimmäisannos on yksi Solifenacin/Tamsulosin Stada -tabletti (6 mg/0,4 mg) vuorokaudessa.

##### Erityisryhmät

*Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta Solifenacin/Tamsulosin Stada -valmisteen farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Sen vaikutukset lääkkeen yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin sen sijaan tunnetaan hyvin (ks. kohta 5.2). Solifenacin/Tamsulosin Stada -valmistetta 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 Solifenacin/Tamsulosin Stada -tabletti (6 mg/0,4 mg) vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

*Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta Solifenacin/Tamsulosin Stada -valmisteen farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Sen vaikutukset lääkkeen yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin sen sijaan tunnetaan hyvin (ks. kohta 5.2). Solifenacin/Tamsulosin Stada -valmistetta 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 Solifenacin/Tamsulosin Stada -tabletti (6 mg/0,4 mg) vuorokaudessa. Solifenacin/Tamsulosin Stada -

valmisteen 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*

Solifenacin/Tamsulosin Stada -valmisteen enimmäisannos on yksi tabletti (6 mg/0,4 mg) vuorokaudessa. Solifenacin/Tamsulosin Stada -valmistetta 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*

Solifenacin/Tamsulosin Stada -valmisteen käytölle lapsilla ja nuorilla ei ole asianmukaista käyttöaihetta.

#### Antotapa

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

### **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**

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää 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 (kuten bisfosfonaatit) samanaikainen käyttö, jotka voivat aiheuttaa ruokatorvitulehdusta tai pahentaa sitä
- autonominen neuropatia.

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

Ennen solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmähoidon aloittamista tulisi arvioida tiheävirtaisuuden 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 solifenasiinisuksinaattihoitoa.

Joillakin solifenasiinisuksinaattia ja tamsulosiinia käyttävillä potilailla on raportoitu angioedeemaa, johon liittyy ilmasteiden tukkeutuminen. Jos angioedeemaa esiintyy, solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmähoito on lopetettava, eikä sitä saa aloittaa uudelleen, ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti.

Joillakin solifenasiinisuksinaattia käyttävillä potilailla on ilmoitettu anafylaktisia reaktioita. Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktisia reaktioita, solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmähoito on keskeytettävä ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti.

Kuten muitakin alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptorin antagonisteja käytettäessä, verenpaine voi yksittäistapauksissa laskea tamsulosiinihoidon aikana, mistä voi harvoissa tapauksissa seurata pyörtyminen. Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmähoidon 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, solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmähoidon aloittamista ei suositella. Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän 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 leikkaukseen tuleva potilas parhaillaan tai onko hän aiemmin käyttänyt solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää, jotta asianmukaisiin toimenpiteisiin leikkauksen yhteydessä ilmenevän IFIS-oireyhtymän varalta voidaan varautua.

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää on käytettävä varoen voimakkaiden ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5). Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää 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.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

#### Yhteisvaikutukset CYP3A4:n ja CYP2D6:n estäjien kanssa

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

Annettaessa tamsulosiinia samanaikaisesti ketokonatsolin (400 mg/vrk) kanssa tamsulosiinin C<sub>max</sub>-arvo suureni 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvo 2,8-kertaiseksi.

Koska samanaikainen annostelu voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin, ritonaviirin, nelfinaviirin ja itakonatsolin, kanssa voi lisätä altistumista sekä solifenasiinille että tamsulosiinille, solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää on käytettävä varoen yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa. Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää ei tulisi antaa yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa potilaille, jotka ovat fenotyypiltään heikkoja CYP2D6-metaboloijia tai jotka käyttävät jo voimakkaita CYP2D6:n estäjiä.

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän samanaikainen annostelu verapamiilin (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. Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää on käytettävä varoen yhdessä kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa.

Tamsulosiinin samanaikainen annostelu simetidiinin (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. Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää voidaan käyttää heikkojen CYP3A4:n estäjien kanssa.

Annettaessa tamsulosiinia samanaikaisesti paroksetiinin (20 mg/vrk), voimakkaan CYP2D6:n estäjän, kanssa, tamsulosiinin  $C_{max}$ -arvo suureni 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvo 1,6-kertaiseksi. Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää 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 pienentyä.

#### 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 alfa<sub>1</sub>-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 tai 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

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydroklodin yhdistelmän 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

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydroklodin yhdistelmä ei ole tarkoitettu naisille.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn 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 koneidenkäyttökykyä (ks. kohta 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmä voi aiheuttaa antikolinergisiä haittavaikutuksia, jotka ovat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia. Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän 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 pyörrytys (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 solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmähoitoon liittyvä haittavaikutus.

### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa sarake ”esiintyvyys solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmällä” sisältää haittavaikutukset, jotka on havaittu solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän 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 solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmävalmisteen 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 solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän käytön yhteydessä (joitakin näistä haittavaikutuksista ei ole havaittu solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän klinisen 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 esiintyvyyden arviointiin).

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokitus / suositeltu termi</b>	<b>Solifenasiiniksi ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän kehityksen aikana havaittujen haittavaikutusten esiintyvyys</b>	<b>Yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys</b>	
		<b>solifenasiini 5 mg ja 10 mg<sup>#</sup></b>	<b>tamsulosiini 0,4 mg<sup>#</sup></b>
<b>Infektiot</b>			
Virtsatieinfektio		Melko harvinainen	
Kystiitti		Melko harvinainen	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			
Anafylaktinen reaktio		Tuntematon*	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Vähentynyt ruokahalu		Tuntematon*	
Hyperkalemia		Tuntematon*	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			
Aistiharhat		Hyvin harvinainen*	
Sekavuus		Hyvin harvinainen*	
Delirium		Tuntematon*	
<b>Hermosto</b>			
Huimaus	Yleinen	Harvinainen*	Yleinen
Uneliaisuus		Melko harvinainen	
Makuaistin häiriö		Melko harvinainen	
Päänsärky		Harvinainen*	Melko harvinainen
Pyörtyminen			Harvinainen
<b>Silmät</b>			
Näön hämärtyminen	Yleinen	Yleinen	Tuntematon*
IFIS-oireyhtymä			Tuntematon**
Silmien kuivuminen		Melko harvinainen	
Silmänpainetauti		Tuntematon*	
Näön heikentyminen			Tuntematon*
<b>Sydän</b>			
Sydämentykytys		Tuntematon*	Melko harvinainen
Kääntyvien kärkien takykardia		Tuntematon*	
QT-ajan piteneminen EKG:ssä		Tuntematon*	
Eteisvärinä		Tuntematon*	Tuntematon*
Rytmihäiriöt			Tuntematon*
Takykardia		Tuntematon*	Tuntematon*
<b>Verisuonisto</b>			
Ortostaattinen hypotensio			Melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Nuha			Melko harvinainen
Nenän limakalvojen kuivuminen		Melko harvinainen	

Hengenahdistus			Tuntematon*
Dysfonia		Tuntematon*	
Nenäverenvuoto			Tuntematon*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
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	
Suolitukos		Tuntematon*	
Vatsavaivat		Tuntematon*	
<b>Maksa ja sappi</b>			
Maksasairaus		Tuntematon*	
Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset		Tuntematon*	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			
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*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Lihashaikkous		Tuntematon*	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			
Virtsaumpi***	Melko harvinainen	Harvinainen	
Virtsaamisvaikeudet		Melko harvinainen	
Munuaisten vajaatoiminta		Tuntematon*	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			
Ejakulaatiohäiriöt mukaan lukien retrogradinen ejakulaatio ja siemensyöksyn puuttuminen	Yleinen		Yleinen
Priapismi			Hyvin harvinainen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
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 varotoimet.

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän 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

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän käyttöaihe, eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvien keskivaikeiden tai vaikeiden virtsanpidätysvaikeuksien (äkillinen virtsaamispakko, tihentynyt virtsaamistarve) ja virtsaamiseen liittyvien oireiden hoito, on ikääntyneiden miesten sairaus. Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 lääkehiiltä.

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.
- Virtsaumpi: 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).

Tamsulosiini-komponentin 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

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmä 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 antagonistista, jolla ei ole merkittävää vaikutusta muihin tutkittuihin reseptoreihin, entsyymeihin ja ionikanaviin. Solifenasiinin affiniteetti on suurin M<sub>3</sub>-muskariinireseptoreihin ja sen jälkeen M<sub>1</sub>- ja M<sub>2</sub>-muskariinireseptoreihin.

Tamsulosiini on alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptorin antagonistista. Se sitoutuu selektiivisesti ja kilpailevasti postsynaptisiin alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoreihin, erityisesti alatyyppeihin alfa<sub>1A</sub> ja alfa<sub>1D</sub>. Se on voimakas antagonistista alempien virtsateiden kudoksissa.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmätabletit 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 M<sub>3</sub>-reseptoreita aktivoivaan ei-neuronaalisesti vapautuvaan asetyylikoliiniin. Ei-neuronaalisesti vapautuva asetyylikoliini herkistää uroteelin toimintaa ja ilmenee virtsaamisepakkona ja usein toistuvana virtsaamisena.

Tamsulosiini parantaa virtsaamisoireita (se lisää virtsasuihkun enimmäisnopeutta), 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:  $\geq 8$  virtsauskertaa / 24 tuntia ja  $\geq 2$  virtsaamisepakkotapahtumaa / 24 tuntia.

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmä 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 virtsaamispakko, virtsaamistiheys, keskimääräinen virtsan määrä virtsaus kertaa kohden, nokturia, IPSS: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 (selvytyminen, huoli, uni ja sosiaalinen). Vertailussa solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmä tuotti tamsulosiini OCAS -valmistetta suuremman parannuksen Total Urgency and Frequency Score -pistemäärässä sekä virtsaamistiheydessä, keskimääräisessä virtsan määrässä virtsaus kertaa kohden sekä IPSS:n virtsanpidätystä koskevassa osapistemäärässä. Lisäksi IPSS QoL- ja OAB-Q HRQoL -kokonaispistemäärä sekä kaikki osapistemäärät paranivat merkitsevästi. Odotetusti solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmä oli myös IPSS-kokonaispistemäärässä vertailukelpoinen tamsulosiini OCAS -valmisteen kanssa ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmä

Seuraavat tiedot koskevat farmakokineettisiä parametreja solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän toistuvien annosten jälkeen.

Toistuvien annosten suhteellista biologista hyötyosuutta koskevassa tutkimuksessa osoitettiin, että solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän annostelu tuottaa altistuksen, joka on verrattavissa solifenasiinin ja tamsulosiini OCAS-valmisteen samanaikaiseen annosteluun erillisinä tabletteina yhtä suurilla annoksilla.

#### *Imeytyminen*

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän 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 solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmä paasto-olosuhteissa, vähärasvaisen ja vähäkalorisen aamiaisen jälkeen sekä runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aamiaisen jälkeen. Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän tamsulosiini-komponentin  $C_{max}$ -arvo suureni 54 % runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aamiaisen jälkeen verrattuna paastotilanteeseen, ja AUC-arvo puolestaan suureni 33 %. Vähärasvainen ja vähäkalorinen aamiainen ei vaikuttanut tamsulosiinin farmakokineetiikkaan. Vähärasvainen ja vähäkalorinen tai runsasrasvainen ja runsaskalorinen aamiainen ei vaikuttanut solifenasiinikomponentin farmakokineetiikkaan.

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 farmakokineetiikkaan.

#### *Eliminaatio*

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

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän 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 merkittävänä.

Populaatiofarmakokineettisessä vaiheen 3 tutkimusaineistojen analyysissä todettiin, että tamsulosiinin farmakokineetikassa tapahtuva yksilöiden sisäinen vaihtelu liittyi iän, pituuden ja happaman  $\alpha_1$ -glykoproteiinin plasmapitoisuuksien eroihin. Korkeampi ikä ja hapan  $\alpha_1$ -glykoproteiini liittyi AUC-arvon kasvuun, kun taas pituuden lisääntyminen liittyi AUC-arvon pienenemiseen. Samat tekijät aiheuttivat vastaavan kaltaiset muutokset solifenasiinin farmakokineetikkaan. Lisäksi gammaglutamylitranspeptidaasin lisääntyminen liittyi korkeampiin AUC-arvoihin. Näitä AUC-arvojen muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän 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  $\alpha_1$ -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  $\alpha_1$ -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 <sup>14</sup>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. Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän 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. Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää voidaan käyttää ikääntyneillä potilailla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

##### Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmä

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää voidaan käyttää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, mutta sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän 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<sub>max</sub>-arvot eivät olleet merkittävästi erilaisia potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta terveisiin vapaaehtoisin verrattuna. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) solifenasiinia litistus oli merkittävästi suurempi kuin verrokeilla (C<sub>max</sub> noin 30 %, AUC-arvo yli 100 % ja t<sub>1/2</sub> 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 ≤ kreatiniinipuhdistuma < 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai vaikea (< 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisten vajaatoiminta, sekä 6 terveellä tutkittavalla (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Vaikka tamsulosiinin plasmapitoisuudessa havaittiin muutos, joka johtui happamaan α<sub>1</sub>-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 m<sup>2</sup>).

#### *Maksan vajaatoiminta*

##### Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmä

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmää voidaan käyttää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, mutta sen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmän 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<sub>max</sub> ei muuttunut, AUC-arvo suureni 60 %:lla ja t<sub>1/2</sub> 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 plasman tamsulosiinitoisuudessa havaittiin muutos, joka johtui happamaan  $\alpha_1$ -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**

Solifenasiinisuksinaatin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmällä 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 konventionaalisiiin 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**

#### Tabletin ydin

Kalsiumvetyfosfaatti

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Punainen rautaoksidi (E172)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Makrogoli, suurimolekyyliipainoinen

Püidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Tabletin kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)

Punainen rautaoksidi (E172)

Makrogoli

Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkaukset, joissa on 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tai 200 säädellysti vapauttavaa tablettia tai perforoidut yksittäispakatut

OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkaukset, joissa on 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 tai 200 x 1 säädellysti vapauttavaa tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

39475

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.6.2023

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.12.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Solifenacin/Tamsulosin STADA 6 mg/0,4 mg tabletter med modifierad frisättning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett med modifierad frisättning innehåller 6 mg solifenacinsuccinat motsvarande 4,5 mg solifenacin och 0,4 mg tamsulosinhydroklorid motsvarande 0,37 mg tamsulosin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning

Tabletterna är röda, filmdragerade, runda, bikonvexa, cirka 9 mm i diameter och präglade med ”T7S” på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttliga till svåra trängningar, ökad urineringsfrekvens och miktionsbesvär vid benign prostatahyperplasi (BPH) hos män som inte svarar tillfredsställande på behandling med monoterapi.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Vuxna män, även äldre*

En tablett Solifenacin/Tamsulosin Stada (6 mg/0,4 mg) en gång dagligen tas oralt med eller utan föda. Maximal dygnsdos är en tablett Solifenacin/Tamsulosin Stada (6 mg/0,4 mg).

##### Särskilda populationer

###### *Nedsatt njurfunktion*

Effekten av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken för Solifenacin/Tamsulosin Stada har inte studerats. Effekten på farmakokinetiken för de enskilda aktiva substanserna är däremot välkänd (se avsnitt 5.2). Solifenacin/Tamsulosin Stada kan användas av patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance > 30 ml/min). Patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) bör behandlas med försiktighet och maximal dygnsdos hos dessa patienter är en tablett Solifenacin/Tamsulosin Stada (6 mg/0,4 mg) (se avsnitt 4.4).

###### *Nedsatt leverfunktion*

Effekten av leverfunktionsnedsättning på farmakokinetiken för Solifenacin/Tamsulosin Stada har inte studerats. Effekten på farmakokinetiken för de enskilda aktiva substanserna är däremot välkänd (se avsnitt 5.2). Solifenacin/Tamsulosin Stada kan användas av patienter med lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score ≤ 7). Patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 7–9) bör behandlas med försiktighet och maximal dygnsdos hos dessa patienter är en tablett Solifenacin/Tamsulosin Stada (6 mg/0,4 mg). Hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score > 9) är användningen av Solifenacin/Tamsulosin Stada kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### *Måttliga och starka hämmare av cytokrom P450 3A4*

Maximal dygnsdos bör begränsas till en tablett Solifenacin/Tamsulosin Stada (6 mg/0,4 mg). Solifenacin/Tamsulosin Stada bör användas med försiktighet av patienter som samtidigt behandlas med måttliga eller starka CYP3A4-hämmare, såsom verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itrakonazol (se avsnitt 4.5).

#### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant indikation för användning av Solifenacin/Tamsulosin Stada hos barn och ungdomar.

#### Administreringssätt

Tabletten ska sväljas hel, utan att bita i eller tugga den. Krossa inte tabletten.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Patienter med överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2)
- Patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2)
- Patienter med svår njurfunktionsnedsättning som även behandlas med en kraftig cytokrom P450 (CYP) 3A4-hämmare, t ex ketokonazol (se avsnitt 4.5)
- Patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning som även behandlas med en kraftig CYP 3A4-hämmare, t ex ketokonazol (se avsnitt 4.5)
- Patienter med svåra gastrointestinala tillstånd (inkluderande toxisk megakolon), myastenia gravis eller trångvinkelglaukom samt patienter med risk för dessa tillstånd
- Patienter med ortostatisk hypotension i anamnesen

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination bör användas med försiktighet av patienter med:

- svår njurfunktionsnedsättning
- risk för urinretention
- gastrointestinala obstruktiva sjukdomar
- risk för minskad gastrointestinal motilitet
- hiatus hernia/gastroesofageal reflux och/eller samtidigt intag av läkemedel (såsom bisfosfonater) som kan utlösa eller förvärra en esofagit
- autonom neuropati.

Patienten ska undersökas för att utesluta förekomst av andra tillstånd som orsakar liknande symptom som benign prostatahyperplasi.

Andra orsaker till frekventa miktationer (hjärtsvikt eller njursjukdom) bör bedömas innan behandling med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination påbörjas. Om en urinvägsinfektion förekommer, bör lämplig antibakteriell behandling sättas in.

QT-förlängning och torsade de pointes har observerats hos patienter med riskfaktorer, såsom tidigare QT-förlängningssyndrom och hypokalemi, som behandlas med solifenacinsuccinat.

Angioödem med luftvägsobstruktion har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med solifenacinsuccinat och tamsulosin. Om angioödem uppträder, ska solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination sättas ut och inte sättas in på nytt. Lämplig behandling och/eller åtgärder bör vidtas.

Anafylaktisk reaktion har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med solifenacinsuccinat. Hos patienter som utvecklar anafylaktiska reaktioner ska solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination sättas ut och lämplig behandling och/eller åtgärder bör vidtas.



Som gäller för andra alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister, kan en blodtryckssänkning förekomma i enstaka fall under behandling med tamsulosin, till följd av detta kan synkope förekomma i sällsynta fall. Patienter som påbörjar behandling med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination bör uppmanas att sätta eller lägga sig ner vid första tecken på ortostatisk hypotension (yrsel, svaghet) till dess symtomen har upphört.

IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, en variant av liten pupill-syndrom) har observerats under katarakt- och glaukomkirurgi hos vissa patienter som behandlas eller tidigare behandlats med tamsulosinhydroklorid. IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Behandling med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination rekommenderas därför inte att påbörjas hos patienter för vilka katarakt- eller glaukomkirurgi planeras. Utsättning av solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination 1–2 veckor innan katarakt- eller glaukomkirurgi har angetts vara till hjälp, nyttan av behandlingsutsättning har dock inte fastställts. Vid undersökning inför en planerad katarakt- eller glaukomoperation, bör kirurger och oftalmologisk personal ta med i beaktande om patienter behandlas eller har behandlats med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination för att tillförsäkra sig att lämpliga säkerhetsåtgärder kan vidtas för att ta hand om IFIS under operation.

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination bör användas med försiktighet då det ges tillsammans med måttliga och starka CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5) och det bör inte användas tillsammans med starka CYP3A4-hämmare, t ex ketokonazol, hos patienter som enligt fenotyp är dåliga metaboliserare av CYP2D6 eller som använder starka CYP2D6-hämmare, t ex paroxetin.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig behandling med läkemedel med antikolinerga egenskaper kan resultera i mer uttalade terapeutiska effekter och oönskade effekter. Ett intervall på ungefär en vecka ska tillåtas efter att behandling med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination har avslutats, innan påbörjandet av en antikolinerg behandling. Den terapeutiska effekten av solifenacin kan minska vid samtidig administrering av kolinerga receptoragonister.

#### Interaktioner med CYP3A4- och CYP2D6-hämmare

Samtidig administrering av solifenacin och ketokonazol (en kraftig CYP3A4-hämmare) (200 mg/dygn) resulterade i en 1,4- och 2,0-faldig ökning i  $C_{max}$  och AUC för solifenacin, medan ketokonazol vid dosen 400 mg/dygn resulterade i en 1,5- och 2,8-faldig ökning i  $C_{max}$  och AUC för solifenacin.

Samtidig administrering av tamsulosin och ketokonazol vid dosen 400 mg/dygn resulterade i en 2,2- och 2,8-faldig ökning i  $C_{max}$  respektive AUC för tamsulosin.

Eftersom samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare, som ketokonazol, ritonavir, nelfinavir och itrakonazol kan ge upphov till ökad exponering för både solifenacin och tamsulosin, bör solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination användas med försiktighet i kombination med starka CYP3A4-hämmare. Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination bör inte ges tillsammans med starka CYP3A4-hämmare hos patienter som dessutom enligt fenotyp är dåliga metaboliserare av CYP2D6 eller som redan står på starka CYP2D6-hämmare.

Samtidig administrering av solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination och verapamil (en måttlig CYP3A4-hämmare) resulterade i en ca 2,2-faldig ökning i  $C_{max}$  och AUC för tamsulosin samt en ca 1,6-faldig ökning i  $C_{max}$  och AUC för solifenacin. Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination bör användas med försiktighet i kombination med måttliga CYP3A4-hämmare.

Samtidig administrering av tamsulosin och den svaga CYP3A4-hämmaren cimetidin (400 mg var 6:e timme) resulterade i en 1,44-faldig ökning i AUC för tamsulosin, medan  $C_{max}$  inte ändrades signifikant. Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination kan användas tillsammans med svaga CYP3A4-hämmare.

Samtidig administrering av tamsulosin och den starka CYP2D6-hämmaren paroxetin (20 mg/dygn) resulterade i en ökning i  $C_{max}$  och AUC för tamsulosin med 1,3- respektive 1,6 gånger. Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination kan användas tillsammans med CYP2D6-hämmare.

Effekten av enzyminduktion på farmakokinetiken för solifenacin och tamsulosin har inte studerats. Eftersom solifenacin och tamsulosin metaboliseras via CYP3A4, är farmakokinetiska interaktioner med CYP3A4-inducerare (t ex rifampicin) möjliga och kan minska plasmakoncentrationen för solifenacin och tamsulosin.

#### Övriga interaktioner

Följande information finns tillgänglig för de enskilda aktiva substanserna.

#### *Solifenacin*

- Solifenacin kan minska effekten av läkemedel som stimulerar motiliteten i magtarmkanalen, t ex metoklopramid och cisaprid.
- *In vitro*-studier med solifenacin har visat att vid terapeutiska koncentrationer, hämmar solifenacin inte CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. Inga interaktioner förväntas därför mellan solifenacin och läkemedel som metaboliseras av dessa CYP enzymer.
- Intag av solifenacin påverkade inte farmakokinetiken för R-warfarin eller S-warfarin med avseende på effekten på protrombintid.
- Intag av solifenacin påverkade inte farmakokinetiken för digoxin.

#### *Tamsulosin*

- Administrering tillsammans med andra alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister kan ge upphov till hypotensiva effekter.
- *In vitro*, påverkades inte den obundna fraktionen av tamsulosin i human plasma av diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin eller warfarin. Tamsulosin påverkade inte den obundna fraktionen av diazepam, propranolol, triklormetiazid eller klormadinon. Diklofenak och warfarin kan däremot öka elimineringshastigheten för tamsulosin.
- Administrering tillsammans med furosemid orsakar en nedgång i plasmanivåerna för tamsulosin, men eftersom nivåerna håller sig inom normalvärdena, kan samtidig användning accepteras.
- *In vitro*-studier med tamsulosin har visat att vid terapeutiska koncentrationer hämmar inte tamsulosin CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. Inga interaktioner förväntas därför mellan tamsulosin och läkemedel som metaboliseras via dessa CYP-enzymmer.
- Inga interaktioner har setts när tamsulosin gavs tillsammans med atenolol, enalapril eller teofyllin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertilitet

Effekten av solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination på fertilitet har inte fastställts. Djurstudier med solifenacin eller tamsulosin tyder inte på skadliga effekter på fertilitet och tidig embryonal utveckling (se avsnitt 5.3).

Ejakulationsbesvär har observerats vid korta och långa kliniska studier med tamsulosin. Fall av ejakulationsbesvär, retrograd ejakulation och utebliven ejakulation har rapporterats efter att godkännandet för produkten erhållits.

### Graviditet och amning

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination är inte indicerat för användning av kvinnor.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekterna av solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts. Patienter bör däremot informeras om att yrsel, dimsyn, trötthet och, mindre vanligt, sömnhet kan förekomma, vilket kan påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner negativt (se avsnitt 4.8).

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination kan orsaka antikolinerga biverkningar med, i allmänhet, lätt till måttlig svårighetsgrad. De vanligast rapporterade biverkningarna under de kliniska studier som utförts i samband med utvecklingen av solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination var muntorrhet (9,5 %), följt av konstipation (3,2 %) och dyspepsi (inkluderande buksmärta; 2,4 %). Andra vanliga biverkningar är yrsel (inkluderande vertigo; 1,4 %), dimsyn (1,2 %), trötthet (1,2 %) och ejakulationsbesvär (inkluderande retrograd ejakulation; 1,5 %). Akut urinretention (0,3 %, mindre vanligt) är den mest allvarliga biverkningsreaktion som har observerats under behandling med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination i kliniska studier.

##### Tabell över biverkningar

I tabellen nedan i kolumnen över frekvensen biverkningar med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination anges biverkningar som har setts under de dubbel-blinda kliniska studier som utförts under utvecklingen av solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination (baserade på rapporter avseende behandlingsrelaterade biverkningar, som rapporterats av minst två patienter och förekommit i högre frekvens än för placebo i de dubbel-blinda studierna).

I kolumnerna över biverkningsfrekvenserna för solifenacin respektive tamsulosin anges biverkningar som tidigare rapporterats för en av de enskilda komponenterna (som presenteras i produktresumén för solifenacin 5 och 10 mg respektive tamsulosin 0,4 mg) som kan förekomma då solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination ges (några av dessa har inte observerats under det kliniska utvecklingsprogrammet för solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination).

Frekvensen för biverkningarna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens som observerats under utvecklingen av solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination	Biverkningsfrekvens som observerats för de enskilda substanserna	
		solifenacin 5 mg och 10 mg <sup>#</sup>	tamsulosin 0,4 mg <sup>#</sup>
<b>Infektioner och infestationer</b>			
Urinvägsinfektion		Mindre vanlig	
Cystit		Mindre vanlig	
<b>Immunsystemet</b>			
Anafylaktisk reaktion		Ingen känd frekvens*	
<b>Metabolism och nutrition</b>			
Minskad aptit		Ingen känd frekvens*	
Hyperkalemi		Ingen känd frekvens*	

<b>Psykiska störningar</b>			
Hallucination		Mycket sällsynt*	
Förvirringstillstånd		Mycket sällsynt*	
Delirium		Ingen känd frekvens*	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Yrsel	Vanlig	Sällsynt*	Vanlig
Sömnighet		Mindre vanlig	
Dysgeusi		Mindre vanlig	
Huvudvärk		Sällsynt*	Mindre vanlig
Synkope			Sällsynt
<b>Ögon</b>			
Dimsyn	Vanlig	Vanlig	Ingen känd frekvens*
IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)			Ingen känd frekvens**
Torra ögon		Mindre vanlig	
Glaukom		Ingen känd frekvens*	
Synnedstättning			Ingen känd frekvens*
<b>Hjärtat</b>			
Palpitationer		Ingen känd frekvens*	Mindre vanlig
Torsade de pointes		Ingen känd frekvens*	
EKG QT-förlängning		Ingen känd frekvens*	
Förmaksflimmer		Ingen känd frekvens*	Ingen känd frekvens*
Arytmi			Ingen känd frekvens*
Takykardi		Ingen känd frekvens*	Ingen känd frekvens*
<b>Blodkärl</b>			
Ortostatisk hypotension			Mindre vanlig
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Rinit			Mindre vanlig
Torra nässlemhinnor		Mindre vanlig	
Dyspné			Ingen känd frekvens*
Dysfoni		Ingen känd frekvens*	
Epistaxis			Ingen känd frekvens*
<b>Magtarmkanalen</b>			
Muntorrhet	Vanlig	Mycket vanlig	
Dyspepsi	Vanlig	Vanlig	
Konstipation	Vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Illamående		Vanlig	Mindre vanlig
Buksmärta		Vanlig	
Gastroesofageal refluxsjukdom		Mindre vanlig	
Diarré			Mindre vanlig
Torr i halsen		Mindre vanlig	
Kräkning		Sällsynt*	Mindre vanlig
Obstruktion i kolon		Sällsynt	
Fecalimpaktion		Sällsynt	
Ileus		Ingen känd frekvens*	
Obehagskänsla i buken		Ingen känd frekvens*	
<b>Lever och gallvägar</b>			
Leverrubbing		Ingen känd frekvens*	

Avvikelse i leverfunktionstest		Ingen känd frekvens*	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Pruritus	Mindre vanlig	Sällsynt*	Mindre vanlig
Torr hud		Mindre vanlig	
Utslag		Sällsynt*	Mindre vanlig
Urtikaria		Mycket sällsynt*	Mindre vanlig
Angioödem		Mycket sällsynt*	Sällsynt
Stevens-Johnsons syndrom			Mycket sällsynt
Erytema multiforme		Mycket sällsynt*	Ingen känd frekvens*
Exfoliativ dermatit		Ingen känd frekvens*	Ingen känd frekvens*
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>			
Muskelsvaghet		Ingen känd frekvens*	
<b>Njurar och urinvägar</b>			
Urinretention***	Mindre vanlig	Sällsynt	
Miktionssvårighet		Mindre vanlig	
Njurfunktionsnedsättning		Ingen känd frekvens*	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>			
Ejakulationsbesvär inkluderande retrograd ejakulation och utebliven ejakulation	Vanlig		Vanlig
Priapism			Mycket sällsynt
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>			
Trötthet	Vanlig	Mindre vanlig	
Perifert ödem		Mindre vanlig	
Asteni			Mindre vanlig

#: Biverkningarna för solifenacin och tamsulosin som finns med i denna tabell är de biverkningar som anges i produktresumén för de båda produkterna.

\*: från rapportering efter marknadsföring. Eftersom dessa spontanrapporterade fall är från den internationella erfarenheten efter marknadsföring kan inte frekvenserna och den roll solifenacin eller tamsulosin haft för uppkomsten fastställas på ett tillförlitligt sätt.

\*\* : från rapportering efter marknadsföring, observerade under katarakt- och glaukomkirurgi.

\*\*\*: se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

#### Långtidssäkerhet med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination

Den biverkningsprofil som setts vid behandling i upp till 1 år liknar den som setts i 12-veckorsstudierna. Läkemedlet tolereras väl och inga särskilda biverkningar har satts i samband med långtidsanvändning.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Beträffande urinretention se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

#### Äldre

Den terapeutiska indikationen för solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination, måttliga till svåra lagringssymtom (trängningar, ökad urineringsfrekvens) och miktionsbesvär vid benign prostatahyperplasi (BPH), är en sjukdom som förekommer hos äldre män. Den kliniska utvecklingen av solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination har utförts på patienter i åldersgruppen 45 till 91 år, genomsnittsåldern var 65 år. Biverkningarna i den äldre populationen liknade de som förekommer i den yngre populationen.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Överdoser med kombinationen solifenacin och tamsulosin kan potentiellt resultera i svåra antikolinerga effekter plus akut hypotension. Den högsta dos som tagits av misstag under en klinisk studie motsvarar 126 mg solifenacinsuccinat och 5,6 mg tamsulosinhydroklorid. Denna dos tolererades väl, med lätt muntorrhet i 16 dagar som enda rapporterade biverkning.

### Behandling

I händelse av överdos med solifenacin och tamsulosin, bör patienten behandlas med aktivt kol. Ventrikelsköljning kan tillämpas om den utförs inom 1 timme, kräkning bör däremot inte framkallas.

Som för andra antikolinerga läkemedel, kan symtom på överdosering orsakad av solifenacinkomponenten behandlas enligt följande:

- Svåra centrala antikolinerga effekter som t ex hallucinationer eller uttalad excitation: behandlas med fysostigmin eller karbakol.
- Konvulsioner eller uttalad excitation: behandlas med benzodiazepiner.
- Respiratorisk insufficiens: behandlas med konstgjord andning.
- Takykardi: behandlas symtomatiskt vid behov. Betablockerande medel bör användas med försiktighet, eftersom samtidig överdosering med tamsulosin potentiellt kan inducera svår hypotension.
- Urinretention: behandlas med kateterisering.

Som för andra läkemedel med antimuskarin effekt, i händelse av överdosering bör särskild uppmärksamhet fästas på patienter med en känd risk för QT-förlängning (t ex hypokalemi, bradykardi och samtidig administrering av läkemedel för vilka det är känt att de kan förlänga QT-intervallet) och relevanta befintliga hjärtsjukdomar (t ex ischemi i myokardiet, arytm, kronisk hjärtsvikt).

Akut hypotension, som kan uppträda efter överdosering orsakad av tamsulosin, bör behandlas symtomatiskt. Hemodialys är troligtvis inte till hjälp eftersom tamsulosin i mycket hög grad binds till plasmaproteiner.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: alfa-adrenoreceptor antagonist ATC-kod: G04CA53

### Verkningsmekanism

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination är en fast kombination av två aktiva substanser, solifenacin och tamsulosin, i samma tablett. Dessa läkemedelssubstanser har oberoende och kompletterande verkningsmekanismer för behandling av LUTS (nedre urinvägssymtom) i samband med BPH, med lagringssymtom.

Solifenacin är en kompetitiv och selektiv antagonist hos muskarinreceptorer som saknar affinitet av betydelse för olika andra receptorer, enzymer och jonkanaler som testats. Solifenacin har den högsta affiniteten till muskarin M<sub>3</sub>-receptorer, följt av muskarin M<sub>1</sub>- och M<sub>2</sub>-receptorer.

Tamsulosin är en alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptor (AR)-antagonist. Den binds selektivt och kompetitivt till postsynaptiska alfa<sub>1</sub>-AR, särskilt till subtyperna alfa<sub>1A</sub> och alfa<sub>1D</sub> och är en potent antagonist i de nedre urinvägarnas vävnad.

#### Farmakodynamisk effekt

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombinationstabletter består av två aktiva substanser med oberoende och kompletterande effekter vid LUTS i samband med BPH med lagringssymtom:

Solifenacin förbättrar lagringsfunktionsbesvär relaterade till icke-neuronal frisättning av acetylcolin som aktiverar M<sub>3</sub>-receptorer i blåsan. Icke-neuronalt frisatt acetylcolin ökar sensiteten hos den uroteliala känselfunktionen som visar sig som urinträngning och ökad urineringsfrekvens.

Tamsulosin förbättrar miktionsymptom (ökar den maximala urinflödes hastigheten) genom att minska obstruktion genom relaxering av den mjuka muskulaturen i prostata, blåshalsen och urinröret. Det förbättrar även lagringssymtom.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt visades i en pivotal fas-3 studie hos patienter med LUTS i samband med BPH med miktions- (obstruktiva) symtom med minst följande grad av lagrings- (irritativa) symtom:  $\geq 8$  miktions/dygn och  $\geq 2$  episoder av urinträngning/dygn.

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination visade statistiskt signifikant förbättring från utgångsvärdet till dess studien avslutades jämfört med placebo avseende de två primära endpoints, total International Prostate Symptom Score (IPSS) och Total Urgency and Frequency Score samt avseende de sekundära endpoints urinträngning, miktionsfrekvens, genomsnittlig volym per miktions, nocturi, IPSS Voiding sub-score, IPSS Storage sub-score, IPSS Quality of Life (QoL), Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) Bother score och OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL) score inkluderande alla sub-scores (coping, oro, sömn och socialt).

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination visade en avsevärd förbättring jämfört med tamsulosin OCAS (Oral Controlled Absorption System) avseende Total Urgency and Frequency Score, såväl som på miktionsfrekvens, genomsnittlig tömningsvolym per miktions och IPSS storage sub-score. Detta åtföljdes av signifikanta förbättringar av IPSS QoL och OAB-Q HRQoL total score inkluderande alla sub-scores. Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination var därtill som förväntat inte sämre jämfört med tamsulosin OCAS avseende total IPSS ( $p < 0,001$ ).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination

I informationen nedan presenteras de farmakokinetiska parametrarna efter multipel dosering med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination.

En relativ biotillgänglighetsstudie med multipla doser visade att administrering av solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination resulterar i jämförbar exponering som den vid samtidig administrering via det oralt kontrollerade absorptionssystemet (OCAS) av två separata tabletter innehållande solifenacin respektive tamsulosin i motsvarande dos.

#### *Absorption*

Efter upprepad dosering med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination, varierade  $t_{max}$  för solifenacin mellan 4,27 timmar och 4,76 timmar i olika studier;  $t_{max}$  för tamsulosin varierade mellan 3,47 timmar och 5,65 timmar. Motsvarande  $C_{max}$ -värden för solifenacin varierade mellan 26,5 ng/ml och 32,0 ng/ml, medan  $C_{max}$  för tamsulosin varierade mellan 6,56 ng/ml och 13,3 ng/ml. AUC-värdena för solifenacin varierade mellan 528 ng.h/ml och 601 ng.h/ml och för tamsulosin mellan 97,1 ng.h/ml och 222 ng.h/ml. Den absoluta biotillgängligheten för solifenacin är ungefär 90 %, medan för tamsulosin beräknas att 70 % till 79 % absorberas.

En enkeldosstudie avseende effekt av föda utfördes då solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination gavs under fasta, efter en frukost med lågt fett- och lågt kaloriinnehåll samt efter en frukost med högt fett- och högt kaloriinnehåll. Efter frukosten med högt fett- och högt kaloriinnehåll sågs en 54 %-ig ökning i  $C_{max}$  för tamsulosinkomponenten i solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination jämfört med vid fasta medan AUC ökade med 33 %. En frukost med lågt fett- och lågt kaloriinnehåll påverkade inte farmakokinetiken för tamsulosin. Farmakokinetiken för solifenacinkomponenten påverkades inte av vare sig frukosten med lågt fett- och lågt kaloriinnehåll eller frukosten med högt fett- och högt kaloriinnehåll.

Samtidig administrering av solifenacin och tamsulosin OCAS (oral controlled absorption system) resulterade i en 1,19-faldig ökning i  $C_{max}$  och en 1,24-faldig ökning i AUC för tamsulosin i jämförelse med AUC för tamsulosin OCAS då enbart tabletter administrerades. Ingen indikation på en effekt av tamsulosin på farmakokinetiken för solifenacin.

#### *Eliminering*

Efter en enkel administrering av solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination varierade  $t_{1/2}$  för solifenacin mellan 49,5 timmar och 53,0 timmar och för tamsulosin mellan 12,8 timmar och 14,0 timmar.

Multipla doser verapamil 240 mg en gång per dag som gavs tillsammans med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination resulterade i en 60 %-ig ökning i  $C_{max}$  och en 63 %-ig ökning i AUC för solifenacin, medan för tamsulosin ökade  $C_{max}$  med 115 % och AUC med 122 %. Ändringarna i  $C_{max}$  och AUC bedöms inte vara kliniskt relevanta.

Populationsfarmakokinetisk analys av fas-3 data visade att den intra-individuella variabiliteten i farmakokinetiken för tamsulosin var relaterad till skillnader i ålder, längd och plasmakoncentration av  $\alpha_1$ -syrens glykoprotein. En ökning i ålder och  $\alpha_1$ -syrens glykoprotein associerades med en ökning i AUC, medan en ökning i längd förknippades med en minskning i AUC. Samma faktorer resulterade i liknande förändringar i farmakokinetiken för solifenacin. Dessutom var ökningarna i gammaglutamyl-transpeptidas förenade med högre AUC värden. Dessa ändringar i AUC bedöms inte vara kliniskt relevant.

Information från de enskilda aktiva substanserna när de har använts som enskilda produkter kompletterar bilden av de farmakokinetiska egenskaperna för solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination:

#### Solifenacin

##### *Absorption*

För solifenacin tabletter är  $t_{max}$  oberoende av dosen och uppträder 3 till 8 timmar efter multipel dosering.  $C_{max}$  och AUC ökar dosproportionerligt vid doser mellan 5 och 40 mg. Absolut biotillgänglighet är ca 90 %.

##### *Distribution*

Den apparenta distributionsvolymen för solifenacin efter intravenös administrering är ca 600 l. Ungefär 98 % av solifenacin är bundet till plasmaproteiner, främst  $\alpha_1$ -syrens glykoprotein.

##### *Biotransformering*

Solifenacin har en låg förstapassage-effekt och metaboliseras långsamt. Solifenacin genomgår omfattande metabolism i levern, främst via CYP3A4. Alternativa metabolismvägar finns dock, som kan bidra till metabolismen av solifenacin. Systemisk clearance för solifenacin är ca 9,5 l/h. Efter oral dosering har förutom solifenacin en farmakologiskt aktiv (4R-hydroxisolifenacin) och tre inaktiva metaboliter (N-glukuroniden, N-oxiden och 4R-hydroxyl-N-oxiden av solifenacin) identifierats i plasma.

##### *Eliminering*

Efter en enkel administrering av 10 mg [ $^{14}C$ -märkt]-solifenacin, uppmättes ca 70 % av radioaktiviteten i urin och 23 % i feces under 26 dagar. I urin återfanns ca 11 % av radioaktiviteten som oförändrad



aktiv substans; ca 18 % som N-oxidmetabolit, 9 % som 4R-hydroxi-N-oxidmetabolit och 8 % som 4R-hydroximetabolit (aktiv metabolit).

### Tamsulosin

#### *Absorption*

För tamsulosin OCAS, uppnås  $t_{\max}$  4 till 6 timmar efter multipel dosering med 0,4 mg/dag.  $C_{\max}$  och AUC ökar proportionerligt vid dos mellan 0,4 och 1,2 mg. Den absoluta biotillgängligheten beräknas vara ca 57 %.

#### *Distribution*

Distributionsvolymen för tamsulosin efter intravenös administrering är ca 16 l. Ca 99 % av tamsulosin är bundet till plasmaproteiner, främst  $\alpha_1$ -syrans glykoprotein.

#### *Biotransformering*

Tamsulosin har en låg förstapassage-effekt och metaboliseras långsamt. Tamsulosin metaboliseras i hög grad av levern, främst via CYP3A4 och CYP2D6. Systemisk clearance för tamsulosin är ca 2,9 l/h. Merparten tamsulosin förekommer i plasma i form av oförändrad aktiv substans. Ingen av metaboliterna var mer aktiv än modersubstansen.

#### *Eliminering*

Efter en enkeldos om 0,2 mg [ $^{14}\text{C}$ -märkt]-tamsulosin återfanns efter 1 vecka ca 76 % av radioaktiviteten utsöndrad i urinen och 21 % i feces. I urinen återfanns ca 9 % av radioaktiviteten som oförändrat tamsulosin; ca 16 % som sulfaten av o-deetylerat tamsulosin, och 8 % som o-etoxyfenoxylättiksyra.

### Egenskaper hos särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

I de kliniskt farmakologiska och biofarmaceutiska studierna, varierade åldern hos försökspersonerna mellan 19 och 79 år. Efter administrering av solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination, sågs de högsta medelxponeringsvärdena hos de äldre försökspersonerna, det förekom dock en nästan fullständig överlappning av individuella värden från yngre försökspersoner. Detta bekräftades av populationsfarmakokinetisk analys av data från fas 2 och 3.

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination kan användas av äldre patienter.

#### *Nedsatt njurfunktion*

##### Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination kan användas av patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning, men bör användas med försiktighet av patienter med svår njurfunktionsnedsättning.

Farmakokinetiken för solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination har inte studerats hos patienter med njurfunktionsnedsättning.

Följande information finns tillgänglig för de enskilda komponenterna beträffande njurfunktionsnedsättning.

##### Solifenacin

AUC och  $C_{\max}$  för solifenacin hos patienter med lätt eller måttlig njurfunktionsnedsättning var inte signifikant skilda från vad som sågs hos friska försökspersoner. Hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min), var exponeringen för solifenacin signifikant högre än hos kontrollgruppen, med ökningarna i  $C_{\max}$  om ca 30 %, AUC om mer än 100 % och  $t_{1/2}$  om mer än 60 %. Ett statistiskt signifikant förhållande sågs mellan kreatininclearance och solifenacinclearance.

Farmakokinetik hos patienter som genomgick hemodialys har inte studerats.

##### Tamsulosin

Farmakokinetiken för tamsulosin har jämförts hos 6 försökspersoner med lätt till måttlig ( $30 \leq \text{CrCl} < 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller svår ( $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) njurfunktionsnedsättning och

6 friska försökspersoner ( $\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Medan en ändring i den totala plasmakoncentrationen av tamsulosin sågs som ett resultat av ändrad bindning till  $\alpha_1$ -syrens glykoprotein, den obundna (aktiva) koncentrationen av tamsulosinhydroklorid, såväl som inre clearance, förblev relativt konstanta. Patienter med långt framskriden njursjukdom ( $\text{CrCl} < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) har inte studerats.

#### Leverfunktionsnedsättning

##### Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination kan användas av patienter med lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning, men är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Farmakokinetiken för solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination har inte studerats hos patienter med leverfunktionsnedsättning. Följande information finns tillgänglig för de enskilda komponenterna beträffande leverfunktionsnedsättning.

##### Solifenacin

Hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child–Pugh score 7 till 9) var  $C_{\text{max}}$  inte påverkat, AUC ökade med 60 % och  $t_{1/2}$  fördubblades. Farmakokinetiken för solifenacin hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning har inte studerats.

##### Tamsulosin

Farmakokinetiken för tamsulosin har jämförts hos 8 försökspersoner med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child–Pugh score 7 till 9) och 8 friska försökspersoner. Medan en förändring i total plasmakoncentration av tamsulosin sågs till följd av ändrad bindning till  $\alpha_1$ -syrens glykoprotein, ändrades inte koncentrationen av obundet (aktivt) tamsulosin signifikant med endast en ringa (32 %) förändring i inre clearance för obundet tamsulosin. Tamsulosin har inte studerats hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska studier har inte utförts med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydroklorid-kombination. Solifenacin och tamsulosin har genomgått omfattande utvärderingar var för sig i djurtoxicitetsstudier och fynden överensstämde med de kända farmakologiska effekterna. Data från icke-kliniska studier tyder inte på några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter upprepad dosering, fertilitet, embryofetal utveckling, genotoxicitet och karcinogenetisk potential och ger inte upphov till oro för potentiering eller synergieffekter av biverkningar när solifenacin och tamsulosin kombineras.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kalciumvätefosfat  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Kroskarmellosnatrium (E468)  
Röd järnoxid (E172)  
Magnesiumstearat (E470b)  
Makrogol, högmolekylär  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

#### Filmdragering

Hypromellos (E464)  
Röd järnoxid (E172)  
Makrogol  
Titandioxid (E171)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA/Al/PVC/Al-blistorförpackningar innehållande 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 eller 200 tabletter med modifierad frisättning eller perforerade endosblisterförpackningar av OPA/Al/PVC/Al innehållande 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 eller 200 x 1 tabletter med modifierad frisättning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

39475

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2.6.2023

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.12.2023