

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TamisPras DUO, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 6 mg solifenacyny bursztynianu, co odpowiada 4,5 mg solifenacyny i 0,4 mg tamsulosyny chlorowodoru, co odpowiada 0,37 mg tamsulosyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Każda tabletka powlekana jest czerwona, okrągła, obustronnie wypukła, o średnicy 9 mm i z wytłoczonym oznakowaniem „T7S” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów w fazie napętnienia pęcherza (parcie nagłące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*, BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli mężczyźni, w tym w podeszłym wieku

Jedna tabletka produktu leczniczego TamisPras DUO (6 mg + 0,4 mg) raz na dobę, przyjmowana doustnie, z posiłkiem lub bez posiłku. Maksymalna dawka dobową to jedna tabletka produktu leczniczego TamisPras DUO (6 mg + 0,4 mg).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę produktu leczniczego TamisPras DUO. Natomiast dobrze znany jest wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę poszczególnych substancji czynnych (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy TamisPras DUO można stosować u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 30 mL/min). Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 mL/min), a maksymalna dawka dobową u tych pacjentów to jedna tabletka produktu leczniczego TamisPras DUO (6 mg + 0,4 mg) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę

produktu leczniczego TamisPras DUO. Natomiast dobrze znany jest wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę poszczególnych substancji czynnych (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy TamisPras DUO można stosować u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (≤ 7 punktów w skali Child-Pugh). Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów w skali Child-Pugh), a maksymalna dawka dobową u tych pacjentów to jedna tabletka produktu leczniczego TamisPras DUO (6 mg + 0,4 mg). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów w skali Child-Pugh) stosowanie produktu leczniczego TamisPras DUO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Umiarkowanie i silnie działające inhibitory cytochromu P450 3A4

Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego TamisPras DUO powinna być ograniczona do jednej tabletki (6 mg + 0,4 mg). Produkt leczniczy TamisPras DUO należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych jednocześnie umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4, np. werapamilem, ketokonazolem, rytonawirem, nelfinawirem, itraconazolem (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie ma odpowiedniego wskazania do stosowania produktu leczniczego TamisPras DUO u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć w całości, w stanie nienaruszonym, bez rozgryzania i żucia. Nie należy kruszyć tabletki.

4.3 Przeciwwskazania

- Pacjenci z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Pacjenci poddawani hemodializie (patrz punkt 5.2),
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2),
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy jednocześnie są leczeni silnym inhibitorem cytochromu P450 (CYP) 3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5),
- Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy jednocześnie są leczeni silnym inhibitorem CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5),
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami żołądka lub jelit (w tym z toksycznym rozszerzeniem okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, oraz pacjenci, u których istnieje ryzyko wystąpienia tych chorób,
- Pacjenci z hipotonią ortostatyczną w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując solifenacyny bursztynian w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem u pacjentów:

- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek,
- z ryzykiem zatrzymania moczu,
- z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego,
- z ryzykiem zmniejszenia motoryki przewodu pokarmowego,
- z przepukliną rozworu przełykowego/refluksem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie przyjmujących produkty lecznicze (takie jak bisfosfoniany), które mogą powodować lub nasilać stan zapalny przełyku,
- z neuropatią wegetatywną.

Należy przeprowadzić badanie przedmiotowe pacjenta w celu wykluczenia obecności innych chorób, które mogą wywoływać objawy podobne do objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Przed rozpoczęciem stosowania solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem należy wykluczyć inne przyczyny częstego oddawania moczu (niewydolność serca lub chorobę nerek). W

przypadku zakażenia układu moczowego należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi, jak wcześniej występujący zespół wydłużonego odstępu QT lub hipokaliemia, w trakcie stosowania solifenacyny bursztynianu obserwowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *Torsade de Pointes*.

U niektórych pacjentów stosujących solifenacyny bursztynian i tamsulosynę zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego z niedrożnością dróg oddechowych. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy przerwać leczenie i nie należy wznowiać stosowania solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem. Należy zastosować odpowiednie leczenie i (lub) środki zapobiegawcze.

U niektórych pacjentów stosujących solifenacyny bursztynian zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznej. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje anafilaktyczne, należy przerwać stosowanie solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem i zastosować odpowiednie leczenie i (lub) inne konieczne środki.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów adrenergicznych typu α_1 , w pojedynczych przypadkach podczas stosowania tamsulosyny, może dojść do nagłego zmniejszenia ciśnienia krwi, co rzadko może prowadzić do utraty przytomności. Pacjentów rozpoczynających leczenie solifenacyny bursztynianem z tamsulosyny chlorowodorkiem należy uprzedzić, aby w razie wystąpienia pierwszych objawów hipotonii ortostatycznej (zawroty głowy, osłabienie) usiedli lub położyli się, do czasu ustąpienia objawów.

U niektórych pacjentów, stosujących tamsulosyny chlorowodorek obecnie lub w przeszłości, w trakcie operacji usunięcia zaćmy lub jaskry obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS). Zespół IFIS może zwiększać ryzyko komplikacji w trakcie operacji oka oraz ryzyko powikłań pooperacyjnych. Dlatego nie zaleca się rozpoczynania stosowania solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem u pacjentów, u których zaplanowano chirurgiczne leczenie zaćmy lub jaskry. Uważa się, że odstawienie solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem na 1-2 tygodnie przed operacją zaćmy może być pomocne, jednak nie określono korzyści wynikających z przerwania leczenia. Podczas badania przedoperacyjnego, zespół lekarzy okulistów lub chirurgów powinien wziąć pod uwagę to, czy pacjent z zaplanowanym leczeniem chirurgicznym jaskry lub zaćmy aktualnie stosuje lub wcześniej stosował solifenacyny bursztynian z tamsulosyny chlorowodorkiem, aby zapewnić odpowiednie środki na wypadek wystąpienia zespołu IFIS w trakcie zabiegu chirurgicznego.

Należy zachować ostrożność stosując solifenacyny bursztynian z tamsulosyny chlorowodorkiem jednocześnie z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5), natomiast nie należy ich stosować jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4, np. z ketokonazolem, u pacjentów z fenotypowo uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu z udziałem CYP2D6, lub u pacjentów, którzy przyjmują silne inhibitory CYP2D6, np. paroksetynę.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z jakimikolwiek produktami leczniczymi o właściwościach cholinolitycznych może nasilać działanie terapeutyczne oraz działania niepożądane. Po zakończeniu stosowania solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem należy zrobić około jednotygodniową przerwę przed rozpoczęciem leczenia antycholinergicznego. Działanie lecznicze solifenacyny może być słabsze w przypadku jednoczesnego stosowania agonistów receptorów cholinergiczych.

Interakcje z inhibitorami CYP3A4 i CYP2D6

Jednoczesne podawanie solifenacyny z ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) (200 mg/dobę) powodowało 1,4- i 2,0-krotny wzrost stężenia C_{max} i pola powierzchni pod krzywą (AUC) solifenacyny, natomiast podawanie ketokonazolu w dawce 400 mg/dobę powodowało 1,5- i 2,8-krotne zwiększenie C_{max} i AUC solifenacyny.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny i ketokonazolu w dawce 400 mg/dobę powodowało odpowiednio 2,2- i 2,8-krotne zwiększenie C_{max} i AUC tamsulosyny.

Ponieważ jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol, rytonawir, nelfinawir, itraconazol, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji zarówno na solifenacynę jak i tamsulosynę, należy zachować ostrożność stosując solifenacyny bursztynian z tamsulosyną chlorowodorkiem jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4. Nie należy podawać solifenacyny bursztynianu z tamsulosyną chlorowodorkiem jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 pacjentom z fenotypowo uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu z udziałem CYP2D6 lub pacjentom, którzy już stosują silne inhibitory CYP2D6.

Jednoczesne podawanie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku z werapamilem (umiarkowanym inhibitorem CYP3A4) powodowało w przybliżeniu 2,2-krotne zwiększenie C_{max} i AUC tamsulosyny i około 1,6-krotne zwiększenie C_{max} i AUC solifenacyny. Należy zachować ostrożność stosując solifenacyny bursztynian z tamsulosyną chlorowodorkiem jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny ze słabym inhibitorem CYP3A4 cymetydyną (400 mg, co 6 godzin), powodowało 1,44-krotne zwiększenie AUC tamsulosyny, podczas gdy C_{max} nie zmieniło się w sposób istotny. Solifenacyny bursztynian z tamsulosyną chlorowodorkiem można stosować jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny z silnym inhibitorem CYP2D6 paroksetyną (20 mg/dobę), powodowało odpowiednio 1,3- i 1,6-krotne zwiększenie C_{max} i AUC tamsulosyny. Solifenacyny bursztynian z tamsulosyną chlorowodorkiem można stosować jednocześnie z inhibitorami CYP2D6.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu indukcji enzymatycznej na farmakokinetykę solifenacyny i tamsulosyny. Ponieważ solifenacyna i tamsulosyna metabolizowane są z udziałem CYP3A4, mogą wystąpić interakcje farmakokinetyczne z substancjami indukującymi CYP3A4 (np. z ryfampicyną), które mogą zmniejszać stężenie solifenacyny i tamsulosyny w osoczu.

Inne interakcje

Poniższe informacje przedstawiono na podstawie dostępnych danych dotyczących poszczególnych substancji czynnych.

Solifenacyna

- Solifenacyna może zmniejszać działanie produktów leczniczych stymulujących motorykę przewodu pokarmowego, takich jak metoklopramid i cyzapryd.
- Badania *in vitro* wykazały, że w stężeniach terapeutycznych solifenacyna nie hamuje działania CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4. Dlatego, nie należy się spodziewać interakcji pomiędzy solifenacyną a produktami leczniczymi metabolizowanymi przez wymienione enzymy cytochromu.
- Przyjmowanie solifenacyny nie wpływało na farmakokinetykę R-warfaryny ani S-warfaryny, i nie zmieniało ich wpływu na czas protrombinowy.
- Przyjmowanie solifenacyny nie wpływało w żaden sposób na farmakokinetykę digoksyny.

Tamsulosyna

- Jednoczesne podawanie z antagonistami receptorów adrenergicznych typu α_1 może prowadzić do działania hipotensyjnego.
- W badaniach *in vitro*, diazepam, propranol, trichlormetiazyd, chlormadinon, amitryptylina,

diklofenak, glibenklamid, symwastatyna i warfaryna nie wpływały na stężenie wolnej frakcji tamsulosyny w ludzkim osoczu. Tamsulosyna nie wpływa na stężenie wolnej frakcji diazepamu, propranololu, trichlormetiazydu oraz chlormadinonu. Jednakże diklofenak i warfaryna mogą zwiększać wydalanie tamsulosyny z organizmu.

- Jednoczesne podawanie z furosemidem powoduje zmniejszenie stężenia tamsulosyny w osoczu, ale dopóki stężenie utrzymuje się w granicach normy, dopuszcza się jednoczesne stosowanie.
- Badania *in vitro* wykazały, że w stężeniach terapeutycznych tamsulosyna nie hamuje działania CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4. Dlatego, nie należy się spodziewać interakcji pomiędzy tamsulosyną a produktami leczniczymi metabolizowanymi przez wymienione enzymy cytochromu.
- Nie obserwowano interakcji w przypadku jednoczesnego podawania tamsulosyny z atenolem, enalaprylem lub teofiliną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu solifenacyny ani tamsulosyny na płodność i wczesny rozwój embrionalny (patrz punkt 5.3).

Zarówno w krótkotrwałych, jak i w długotrwałych badaniach klinicznych prowadzonych z tamsulosyną obserwowano zaburzenia ejakulacji. Przypadki zaburzeń wytrysku, wytrysku wstecznego oraz braku wytrysku zgłaszano po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Ciąża i karmienie piersią

Solifenacyny bursztynian z tamsulosyny chlorowodorkiem nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy, niewyraźnego widzenia, zmęczenia i niezbyt często senności, które to objawy mogą negatywnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Solifenacyny bursztynian z tamsulosyny chlorowodorkiem może powodować działania niepożądane, najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, będące wynikiem działania antycholinergicznego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych, przed dopuszczeniem do obrotu solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem, były: suchość w jamie ustnej (9,5%), a w dalszej kolejności zaparcia (3,2%) oraz niestrawność (włącznie z bólem brzucha, 2,4%). Inne, często występujące działania niepożądane to zawroty głowy (w tym zawroty pochodzenia układowego, 1,4%), niewyraźne widzenie (1,2%), zmęczenie (1,2%) oraz zaburzenia ejakulacji (w tym wytrysk wsteczny, 1,5%). Ostre zatrzymanie moczu (0,3%, niezbyt często) to najcięższe działanie niepożądane, jakie obserwowano podczas stosowania solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem w badaniach klinicznych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej, dane zamieszczone w kolumnie opisanej jako „Częstość działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem do obrotu solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem” dotyczą działań niepożądanych, jakie obserwowano w trakcie badań klinicznych przed dopuszczeniem solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem do obrotu, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych

mających związek z podawanym lekiem, które pochodziły od co najmniej dwóch pacjentów, i których częstość występowania była większa od placebo w badaniach z podwójnie ślepą próbą).

Dane zawarte w kolumnach opisanych jako „Solifenacyna 5 mg i 10 mg” oraz „Tamsulosyna 0,4 mg”, dotyczą działań niepożądanych, które wcześniej zgłaszano po stosowaniu pojedynczych substancji czynnych (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) odpowiednio solifenacyny 5 mg i 10 mg oraz tamsulosyny 0,4 mg), a które również mogą wystąpić w czasie stosowania solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem (niektórych z nich nie obserwowano podczas badań klinicznych przed dopuszczeniem solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem do obrotu).

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA/Preferowany termin	Częstość działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem do obrotu solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem	Częstość działań niepożądanych poszczególnych substancji czynnych	
		Solifenacyna 5 mg i 10 mg [#]	Tamsulosyna 0,4 mg [#]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie układu moczowego		Niezbyt często	
Zapalenie pęcherza moczowego		Niezbyt często	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Reakcja anafilaktyczna		Częstość nieznana*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszony apetyt		Częstość nieznana*	
Hiperkaliemia		Częstość nieznana*	
Zaburzenia psychiczne			
Omamy		Bardzo rzadko*	
Stan dezorientacji		Bardzo rzadko*	
Majaczenie		Częstość nieznana*	
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	Rzadko*	Często
Senność		Niezbyt często	
Zaburzenia smaku		Niezbyt często	
Ból głowy		Rzadko*	Niezbyt często
Omdlenie			Rzadko
Zaburzenia oka			
Niewyraźne widzenie	Często	Często	Częstość nieznana*
Śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnówki (IFIS)			Częstość nieznana**
Suchość oka		Niezbyt często	

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA/Preferowany termin	Częstość działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem do obrotu solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem	Częstość działań niepożądanych poszczególnych substancji czynnych	
		Solifenacyna 5 mg i 10 mg [#]	Tamsulosyna 0,4 mg [#]
Jaskra		Częstość nieznana*	
Zaburzenia widzenia			Częstość nieznana*
Zaburzenia serca			
Kołatanie serca		Częstość nieznana*	Niezbyt często
Zaburzenia rytmu typu Torsade de Pointes		Częstość nieznana*	
Wydłużenie odstępu QT w EKG		Częstość nieznana*	
Migotanie przedsionków		Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Arytmia			Częstość nieznana*
Częstoskurcz		Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Zaburzenia naczyniowe			
Hipotonia ortostatyczna			Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Zapalenie błony śluzowej nosa			Niezbyt często
Suchość błony śluzowej nosa		Niezbyt często	
Duszność			Częstość nieznana*
Dysfonia		Częstość nieznana*	
Krwawienie z nosa			Częstość nieznana*
Zaburzenia żołądka i jelit			
Suchość w jamie ustnej	Często	Bardzo często	
Niestrawność	Często	Często	
Zaparcia	Często	Często	Niezbyt często
Nudności		Często	Niezbyt często
Ból brzucha		Często	
Choroba refluksowa przełyku		Niezbyt często	
Biegunka			Niezbyt często
Suchość w gardle		Niezbyt często	
Wymioty		Rzadko*	Niezbyt często
Niedrożność okrężnicy		Rzadko	
Kamienie kałowe		Rzadko	
Niedrożność jeli		Częstość nieznana*	
Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej		Częstość nieznana*	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zaburzenia czynności wątroby		Częstość nieznana*	

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA/Preferowany termin	Częstość działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem do obrotu solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem	Częstość działań niepożądanych poszczególnych substancji czynnych	
		Solifenacyna 5 mg i 10 mg [#]	Tamsulosyna 0,4 mg [#]
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby		Częstość nieznana*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Świąd	Niezbyt często	Rzadko*	Niezbyt często
Suchość skóry		Niezbyt często	
Wysypka		Rzadko*	Niezbyt często
Pokrzywka		Bardzo rzadko*	Niezbyt często
Obrzęk naczynioruchowy		Bardzo rzadko*	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona			Bardzo rzadko
Rumień wielopostaciowy		Bardzo rzadko*	Częstość nieznana*
Złuszczające zapalenie skóry		Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Oslabienie mięśni		Częstość nieznana*	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zatrzymanie moczu***	Niezbyt często	Rzadko	
Trudności w oddawaniu moczu		Niezbyt często	
Zaburzenia czynności nerek		Częstość nieznana*	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Zaburzenia ejakulacji, w tym wytrysk wsteczny oraz brak wytrysku	Często		Często
Priapizm			Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie	Często	Niezbyt często	
Obrzęk obwodowy		Niezbyt często	
Oslabienie			Niezbyt często

[#]: Zamieszczone w tabeli działania niepożądane solifenacyny i tamsulosyny pochodzą z

Charakterystyk Produktów Leczniczych obu substancji.

*: zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu. Ponieważ są to spontaniczne zgłoszenia zebrane z całego świata po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie ma możliwości dokładnego określenia częstości ich występowania oraz związku ze stosowaniem solifenacyny lub tamsulosyny.

**: zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu, obserwowane w trakcie leczenia chirurgicznego jaskry lub zaćmy.

***: patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem

Profil działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia trwającego do 1 roku był podobny do tego, jaki obserwowano w badaniach 12-tygodniowych. Solifenacyny bursztynian z tamsulosyny

chlorowodorkiem jest dobrze tolerowany i podczas długotrwałego stosowania nie wystąpiły żadne szczególne działania niepożądane.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zatrzymanie moczu, patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Osoby w podeszłym wieku

Wskazanie do stosowania solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem, umiarkowane i ciężkie objawy w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, to choroba występująca u mężczyzn w podeszłym wieku. Badania kliniczne solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem przeprowadzono u pacjentów w wieku od 45 do 91 lat; średnia wieku wynosiła 65 lat. Działania niepożądane w populacji osób w podeszłym wieku były podobne do występujących w populacji osób młodszych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie stosowanych w skojarzeniu solifenacyny i tamsulosyny może powodować nasilone działanie antycholinergiczne oraz ostrą hipotonię. Największa dawka przypadkowo zażyta w trakcie badania klinicznego odpowiadała 126 mg solifenacyny bursztynianu i 5,6 mg tamsulosyny chlorowodorku. Dawka ta była dobrze tolerowana, a jedyne zgłoszone działanie niepożądane to nieznaczna suchość w jamie ustnej, utrzymująca się przez 16 dni.

Leczenie

W przypadku przedawkowania solifenacyny i tamsulosyny pacjentowi należy podać węgiel aktywny. Płukanie żołądka jest celowe, o ile wykona się je w ciągu godziny od przedawkowania, nie należy jednak wywoływać wymiotów.

Tak jak w przypadku innych substancji o działaniu antycholinergicznym, objawy przedawkowania po przyjęciu solifenacyny można leczyć w następujący sposób:

- Ciężkie objawy antycholinergiczne ośrodkowe, takie jak omamy lub nadmierne pobudzenie: należy stosować fizostygmę lub karbachol.
- Drgawki lub nadmierne pobudzenie: należy stosować benzodiazepiny.
- Niewydolność oddechowa: należy zastosować sztuczne oddychanie.
- Tachykardia: leczenie objawowe w razie konieczności. Należy zachować ostrożność stosując betaadrenolityki, ponieważ jednoczesne przedawkowanie solifenacyny i tamsulosyny może wywołać ciężkie niedociśnienie.
- Zatrzymanie moczu: należy zastosować cewnikowanie pęcherza.

Tak, jak w przypadku innych antagonistów receptorów muskarynowych, w przypadku przedawkowania należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (tj. hipokaliemię, bradykardię i jednoczesne stosowanie produktów

lecniczych wydłużających odstęp QT) oraz na pacjentów z chorobami serca (tj. z niedokrwieniem mięśnia sercowego, arytmia, zastoinową niewydolnością serca).

Ostre niedociśnienie, które może wystąpić po przedawkowaniu tamsulosyny, należy leczyć objawowo. Nie wydaje się, aby hemodializa była skuteczna, ponieważ tamsulosyna jest w dużym stopniu związana z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora α -adrenergicznego; kod ATC: G04CA53

Mechanizm działania

Solifenacyny bursztynian z tamsulosyny chlorowodorkiem to tabletki złożone o stałej dawce, zawierające dwie substancje czynne, solifenacynę i tamsulosynę. Substancje te mają niezależne od siebie, uzupełniające się mechanizmy działania w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*, LUTS) w fazie napełnienia pęcherza, związanych z łagodnym BPH.

Solifenacyna to kompetycyjny, wybiórczy antagonist receptoru muskarynowego, który nie wykazuje powinowactwa do różnych innych receptorów, enzymów i kanałów jonowych. Solifenacyna ma największe powinowactwo do receptorów muskarynowych M_3 , a w dalszej kolejności do receptorów M_1 i M_2 .

Tamsulosyna jest antagonistą receptora adrenergicznego (AR) typu α_1 . Wiąże się wybiórczo i kompetycyjnie z postsynaptyczną częścią AR typu α_1 , szczególnie z podtypu α_{1A} i α_{1D} i wykazuje silne działanie antagonistyczne w tkankach dolnych dróg moczowych.

Działania farmakodynamiczne

Tabletki solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem zawierają dwie substancje czynne o niezależnym od siebie i uzupełniającym się działaniu w LUTS związanych z BPH, w fazie napełnienia pęcherza.

Solifenacyna wykazuje korzystne działanie w zaburzeniach fazy napełnienia pęcherza, będących skutkiem aktywacji receptorów M_3 w pęcherzu moczowym przez acetylocholiny pozaneuronalną. Acetylocholina pozaneuronalna (uwalniana przez komórki inne niż neurony) wzmacnia funkcję sensoryczną nabłonka pęcherza moczowego, co powoduje parcie na pęcherz i zwiększa częstotliwość oddawania moczu.

Tamsulosyna wpływa korzystnie na objawy związane z fazą opróżniania pęcherza (zwiększa maksymalny przepływ cewkowy), usuwając ucisk poprzez rozluźnienie mięśni gładkich gruczołu krokowego, szyi pęcherza moczowego i cewki moczowej. Tamsulosyna wpływa również korzystnie na objawy związane z fazą napełnienia pęcherza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność wykazano w kluczowym badaniu fazy III, u pacjentów z objawami ze strony LUTS związanymi z BPH z objawami związanymi z fazą opróżniania (niedrożność) oraz z fazą napełnienia pęcherza (podrażnienia), o nasileniu nie mniejszym niż: ≥ 8 mikcji/24 godziny i ≥ 2 epizody gwałtownego parcia na pęcherz/24 godziny.

Solifenacyny bursztynian z tamsulosyny chlorowodorkiem wykazał statystycznie istotną poprawę wyników w stosunku do wyników sprzed badania i w porównaniu do grupy placebo, dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych - sumy punktów według kwestionariuszy International Prostate Symptom Score (IPPS) i Total Urgency and Frequency Score (TUFS) oraz dla drugorzędowych punktów końcowych - gwałtowne parcie na mocz, częstotliwość mikcji, średnia

objętość mikcji, nykturia, podsuma IPPS dotycząca fazy opróżniania pęcherza, podsuma IPPS dotycząca fazy napełnienia pęcherza, jakość życia (ang. *Quality of Life*, QoL) według kwestionariusza IPPS, ocena uciążliwości i ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. *Health Related Quality of Life*, HRQoL), włącznie ze wszystkimi wynikami pośrednimi (radzenie sobie, obawy, sen, życie społeczne) według kwestionariusza dotyczącego nadreaktywności pęcherza (ang. *Overactive Bladder questionnaire*, OAB-q). Solifenacyny bursztynian z tamsulosyny chlorowodorkiem skuteczniej niż tamsulosyna w postaci doustnej z systemem kontrolowanego wchłaniania (ang. *Oral Control Absorption System*, OCAS) łagodził objawy mierzone według kwestionariusza TUFS (ang. *Total Urgency and Frequency Score*) oraz wpływał na częstotliwości mikcji, średnią objętość mikcji i podsumę IPPS dotyczącą fazy napełnienia pęcherza. Towarzyszyła temu znacząca poprawa oceny QoL według kwestionariusza IPPS oraz HRQoL według kwestionariusza OAB-Q, uwzględniając wszystkie wyniki pośrednie. Ponadto Solifenacyny bursztynian z tamsulosyny chlorowodorkiem, zgodnie z oczekiwaniami, był co najmniej tak samo skuteczny jak tamsulosyna w postaci OCAS; całkowity wynik IPPS ($p < 0,001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Solifenacyny bursztynian z tamsulosyny chlorowodorkiem

Poniższe informacje dotyczą parametrów farmakokinetycznych po podaniu wielokrotnym solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem.

Badanie względnej biodostępności po podaniu wielokrotnym wykazało, że ekspozycja po podaniu solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem była porównywalna do tej, jaką obserwowano po jednoczesnym podaniu oddzielnie tabletek solifenacyny i tabletek tamsulosyny w postaci OCAS, w tych samych dawkach.

Wchłanianie

Po podaniu wielokrotnym solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem, wartość t_{max} solifenacyny w różnych badaniach wahała się od 4,27 godziny do 4,76 godziny, a wartość t_{max} tamsulosyny od 3,47 godziny do 5,65 godziny. Odpowiednio, stężenie C_{max} solifenacyny wynosiło od 26,5 ng/mL do 32,0 ng/mL, natomiast C_{max} tamsulosyny wynosiło od 6,56 ng/mL do 13,3 ng/mL. Wartości AUC dla solifenacyny wynosiły od 528 ng.h/mL do 601 ng.h/mL a dla tamsulosyny od 97,1 ng.h/mL do 222 ng.h/mL. Całkowita dostępność biologiczna solifenacyny wynosi około 90%, natomiast szacuje się, że wchłanianiu ulega 70%-79% dawki tamsulosyny.

Przeprowadzono badanie dotyczące wpływu posiłków na farmakokinetkę solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem po podaniu pojedynczej dawki na czczo, po niskotłuszczowym i niskokalorycznym śniadaniu oraz po wysokotłuszczowym i wysokokalorycznym śniadaniu. Po wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym śniadaniu obserwowano zwiększenie C_{max} tamsulosyny będącej składnikiem solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem o 54% oraz AUC o 34%, w porównaniu do podania na czczo. Niskotłuszczowe, niskokaloryczne śniadanie nie wpłynęło na farmakokinetkę tamsulosyny. Parametry farmakokinetyczne drugiego składnika solifenacyny nie zmieniły się zarówno po niskotłuszczowym, niskokalorycznym jak i po wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym śniadaniu.

Jednoczesne podawanie solifenacyny i tamsulosyny w postaci OCAS powodowało 1,19-krotny wzrost stężenia C_{max} i 1,24-krotny wzrost wartości AUC tamsulosyny, w porównaniu do wartości po podaniu samej tamsulosyny w postaci OCAS. Nic nie wskazywało na to, aby tamsulosyna wpływała na farmakokinetkę solifenacyny.

Eliminacja

Po pojedynczym podaniu solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem, wartość $t_{1/2}$ solifenacyny wahała się od 49,5 godziny do 53,0 godzin, a tamsulosyny od 12,8 godziny do 14,0 godzin.

Podanie wielokrotne werapamilu w dawce 240 mg raz na dobę jednocześnie z solifenacyny

bursztynianem z tamsulosyny chlorowodorkiem powodowało wzrost $C_{\max}$ i AUC solifenacyny odpowiednio o 60% i 63% i wzrost $C_{\max}$ i AUC tamsulosyny odpowiednio o 115% i 122%. Nie uważa się, aby zmiany wartości $C_{\max}$ i AUC miały znaczenie kliniczne.

Analiza farmakokinetyki w populacji, na podstawie danych z badań klinicznych fazy III wykazała, że farmakokinetyka tamsulosyny podlega zmienności osobniczej i zależy od wieku, wzrostu i stężenia α_1 -kwaśnej glikoproteiny w osoczu. Im starszy wiek i większe stężenie α_1 -kwaśnej glikoproteiny tym większa była wartość AUC, natomiast im wyższy wzrost tym wartość AUC malała. Te same czynniki w podobny sposób wpływały na farmakokinetykę solifenacyny. Ponadto, zwiększenie stężenia gamma glutamylotranspeptydazy wiązało się z większymi wartościami AUC. Nie uważa się, aby zmiany wartości AUC miały znaczenie kliniczne.

Informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych, stosowanych jako jednoskładnikowe produkty lecznicze, stanowią uzupełnienie opisu właściwości farmakokinetycznych solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem.

Solifenacyna

Wchłanianie

Czas $t_{\max}$ solifenacyny w postaci tabletek, jest niezależny od dawki i wynosi od 3 do 8 godzin po podaniu wielokrotnym. Wartości $C_{\max}$ i AUC wzrastają proporcjonalnie do dawki w zakresie od 5 do 40 mg. Całkowita biodostępność wynosi około 90%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji solifenacyny po podaniu dożylnym wynosi około 600 L. Około 98% solifenacyny wiąże się z białkami osocza, głównie z α_1 -kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

Solifenacyna w niewielkim stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia i jest wolno metabolizowana. Solifenacyna metabolizowana jest przede wszystkim w wątrobie, głównie z udziałem cytochromu CYP3A4. Istnieją jednak również alternatywne szlaki metaboliczne, które mogą przyczyniać się do metabolizmu solifenacyny. Klirens ogólnoustrojowy solifenacyny wynosi około 9,5 L/h. Po podaniu doustnym zidentyfikowano w osoczu, poza solifenacyną, jeden farmakologicznie aktywny metabolit (4R-hidroksy solifenacyna) i trzy nieaktywne metabolity (N-glukuronid, N-tlenek i 4R-hidroksy-N-tlenek solifenacyny).

Eliminacja

Po podaniu pojedynczym 10 mg solifenacyny znakowanej węglem radioaktywnym ^{14}C , w ciągu 26 dni wykryto w moczu około 70% substancji radioaktywnej, a w kale 23%. W moczu wykryto około 11% substancji radioaktywnej w postaci niezmienionej, około 18% jako N-tlenek solifenacyny, 9% w postaci 4R-hidroksy-N-tlenku solifenacyny, a 8% jako 4R-hidroksy solifenacynę (czynny metabolit).

Tamsulosyna

Wchłanianie

Po podaniu wielokrotnym tamsulosyny w postaci OCAS, w dawce 0,4 mg/dobę, czas $t_{\max}$ wynosił od 4 do 6 godzin. Wartości $C_{\max}$ i AUC wzrastały proporcjonalnie do dawki, w zakresie od 0,4 do 1,2 mg. Całkowitą biodostępność oszacowano na około 57%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji tamsulosyny po podaniu dożylnym wynosi około 16 L. Około 99% tamsulosyny wiąże się z białkami osocza, głównie z α_1 -kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

Tamsulosyna w niewielkim stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia i jest wolno metabolizowana. Tamsulosyna metabolizowana jest przede wszystkim w wątrobie, głównie z udziałem cytochromów CYP3A4 i CYP2D6. Klirens ogólnoustrojowy tamsulosyny wynosi około

2,9 L/h. Większa ilość tamsulosyny występuje w osoczu w postaci niezmienionej. Żaden z metabolitów nie wykazywał aktywności większej niż substancja macierzysta.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczym 0,2 mg tamsulosyny znakowanej węglem radioaktywnych ^{14}C , po 7 dniach w moczu wydala się około 76% substancji radioaktywnej a z kałem 21%. W moczu wykryto około 9% substancji radioaktywnej w postaci niezmienionej tamsulosyny, około 16% jako siarczan tamsulosyny odeetylowanej, a 8% w postaci o-etoksyfenoksy kwasu octowego.

Charakterystyka szczególnych grup pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach farmakologii klinicznej i biofarmaceutycznych, wiek uczestników wahał się od 19 do 79 lat. Po podaniu solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem, największe średnie wartości ekspozycji stwierdzono u uczestników w starszym wieku, chociaż niemal całkowicie pokrywały się one z poszczególnymi wartościami obserwowanymi u młodszych uczestników. Potwierdziła to analiza farmakokinetyki w populacji w oparciu o dane z badań klinicznych fazy II i III. Solifenacynę bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem można stosować u pacjentów w starszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Solifenacyny bursztynian z tamsulosyny chlorowodorkiem

Solifenacynę bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem można stosować u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, należy jednak zachować ostrożność w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki solifenacyny bursztynianu w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Poniższe informacje przedstawiono w oparciu o dostępne dane dotyczące stosowania poszczególnych substancji czynnych w zaburzeniach czynności nerek.

Solifenacyna

Wartości AUC i $C_{\max}$ solifenacyny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie różniły się znacząco od wartości obserwowanych u zdrowych ochotników. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 mL/min), ekspozycja na solifenacynę była znacząco większa niż w grupie kontrolnej, co spowodowało zwiększenie stężenia $C_{\max}$ o około 30%, wartości AUC o ponad 100% i wydłużenie czasu $t_{1/2}$ o ponad 60%. Obserwowano statystycznie istotną zależność pomiędzy klirensiem kreatyniny a klirensiem solifenacyny. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów poddanych hemodializie.

Tamsulosyna

Porównano parametry farmakokinetyczne tamsulosyny u 6 pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi ($30 \leq$ klirens kreatyniny < 70 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ p.c.) oraz z ciężkimi (klirens kreatyniny < 30 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ p.c.) zaburzeniami czynności nerek i u 6 zdrowych ochotników (klirens kreatyniny > 90 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ p.c.). Zaobserwowano zmiany całkowitego stężenia tamsulosyny w osoczu, będące skutkiem zmiany powinowactwa do α_1 -kwaśnej glikoproteiny, natomiast stężenie niezwiązanej (czynnej) frakcji tamsulosyny chlorowodorku, podobnie jak jej faktyczny klirens, w zasadzie nie uległy zmianie. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ p.c.).

Zaburzenia czynności wątroby

Solifenacyny bursztynian w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem

Solifenacyny bursztynian z tamsulosyny chlorowodorkiem może być stosowany u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Poniższe informacje przedstawiono w oparciu o dostępne dane dotyczące zaburzeń czynności wątroby dla poszczególnych substancji czynnych.

Solifenacyna

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów w skali Child-Pugh) stężenie C_{max} nie ulegało zmianie, wartość AUC zwiększyła się o 60% a czas $t_{1/2}$ wydłużył się dwukrotnie. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Tamsulosyna

Parametry farmakokinetyczne tamsulosyny porównywano u 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów w skali Child-Pugh) i u 8 zdrowych ochotników. Zmianie uległo całkowite stężenie tamsulosyny w osoczu, będące skutkiem zmiany powinowactwa do α_1 -kwaśnej glikoproteiny, natomiast stężenie niezwiązanej (czynnej) frakcji tamsulosyny chlorowodorku nie zmieniło się znacząco, a jedynie nieznacznie zmienił się (32%) faktyczny klirens niezwiązanej tamsulosyny. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tamsulosyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem. Zarówno solifenacynę jak i tamsulosynę wielokrotnie poddawano indywidualnej ocenie w badaniach toksyczności prowadzonych na zwierzętach i wyniki potwierdzają znane działanie farmakologiczne tych substancji. Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, wpływu na płodność oraz rozwój zarodka i płodu, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka i nie wskazują na możliwość nasilenia lub na synergizm działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego stosowania solifenacyny i tamsulosyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Wapnia wodorofosforan
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Kroscarmeloza sodowa (E 468)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Magnezu stearynian (E 470b)
Makrogol o dużej masie cząsteczkowej
Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E 464)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Butelki

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 lub 200 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w tekturowym pudełku lub perforowane blistry jednodawkowe z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 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 lub 200 x 1 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz butelka z HDPE zawierająca 200 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, zamknięta polipropylenową nakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, z 2 g środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27958

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2023-08-11

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2024-12-18