

20. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva",**

**tabletter med modificeret udløsning**

**0. D.SP.NR.**

32509

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder et lag af 6 mg solifenacinsuccinat, svarende til 4,5 mg solifenacin fri base, og et lag af 0,4 mg tamsulosinhydrochlorid, svarende til 0,37 mg tamsulosin fri base.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter med modificeret udløsning

Hver tablet er rød, filmovertrukket, rund, bikonveks, præget med "6 04" på den ene side og har en diameter på 9 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af moderate til svære lagringssymptomer (imperiøs vandladningstrang, øget vandladningshyppighed) og tømningssymptomer associeret med benign prostatahyperplasi (BPH) hos mænd, som ikke responderer tilstrækkeligt på behandling med monoterapi.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne* *mænd, inklusive ældre*

Én Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva"-tablet (6 mg/0,4 mg) én gang dagligt taget oralt med eller uden mad. Den maksimale daglige dosis er én Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva"-tablet (6 mg/0,4 mg).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids farmakokinetik er ikke undersøgt. Indvirkningen på de enkelte aktive stoffers farmakokinetik er imidlertid velkendt (se pkt. 5.2). Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" kan anvendes hos patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 30 ml/min). Patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) bør behandles med forsigtighed, og den maksimale daglige dosis hos disse patienter er én Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva"-tablet (6 mg/0,4 mg) (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids farmakokinetik er ikke undersøgt. Indvirkningen på de enkelte aktive stoffers farmakokinetik er imidlertid velkendt (se pkt. 5.2). Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" kan anvendes hos patienter med mildt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≤ 7). Patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7-9) bør behandles med forsigtighed, og den maksimale daglige dosis hos disse patienter er én Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva"-tablet (6 mg/0,4 mg). Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score > 9) er anvendelsen af Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Moderate og stærke cytochrom P450 3A4-hæmmere*

Den maksimale daglige dosis af Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" bør begrænses til én tablet (6 mg/0,4 mg). Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed hos patienter i samtidig behandling med moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere, f.eks. verapamil, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (se pkt. 4.5).

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevante indikationer for solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid til børn og unge.

Administration

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" er til oral brug. Tabletten skal synkes hel med vand og må må ikke knuses, knækkes eller tygges.

**4.3 Kontraindikationer**

* Patienter med overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
* Patienter i hæmodialyse (se pkt. 5.2),
* Patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2),
* Patienter med svært nedsat nyrefunktion, som også behandles med en stærk cytochrom P450 (CYP) 3A4-hæmmer, f.eks. ketoconazol (se pkt. 4.5),
* Patienter med moderat nedsat leverfunktion, som også behandles med en stærk CYP3A4-hæmmer, f.eks. ketoconazol (se pkt. 4.5),
* Patienter med svære tilfælde af gastrointestinale tilstande (herunder toksisk megacolon), myasthenia gravis eller snævervinklet glaukom og patienter med risiko for disse tilstande,
* Patienter med ortostatisk hypotension i anamnesen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som har:

- svært nedsat nyrefunktion,

- risiko for urinretention,

- gastrointestinale obstruktive lidelser,

- risiko for nedsat gastrointestinal motilitet,

- hiatus hernie/gastroøsofageal refluks, og/eller som samtidig tager lægemidler (såsom bisphosphonater), der kan forårsage eller forværre øsofagitis,

- autonom neuropati.

Patienten bør undersøges for at udelukke tilstedeværelse af andre sygdomme og tilstande, som kan forårsage symptomer svarende til dem ved benign prostatahyperplasi.

Andre årsager til hyppig vandladning (hjerteinsufficiens eller nyresygdom) bør vurderes inden initiering af behandling med Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva". Ved tilstedeværelse af en urinvejsinfektion bør der påbegyndes passende antibakteriel behandling.

QT-forlængelse og Torsade de Pointes er observeret hos patienter med risikofaktorer, såsom forudeksisterende langt QT-syndrom og hypokalæmi, som behandles med solifenacinsuccinat.

Angioødem med luftvejsobstruktion er rapporteret hos nogle patienter på solifenacin­succinat og tamsulosin. Ved forekomst af angioødem bør Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" seponeres og ikke genstartes. Der bør påbegyndes passende behandling og/eller træffes passende foranstaltninger.

Anafylaktisk reaktion er rapporteret hos nogle patienter behandlet med solifenacinsuccinat. Hos patienter, der udvikler anafylaktiske reaktioner, bør Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" seponeres, og der bør påbegyndes passende behandling og/eller træffes passende foranstaltninger.

Som med andre alfa1-adrenoceptorantagonister kan der i enkelte tilfælde forekomme blodtryksfald under behandling med tamsulosin, hvilket i sjældne tilfælde kan medføre synkope. Patienter, som påbegynder behandling med Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva", bør tilrådes at sætte sig eller lægge sig ned ved de første tegn på ortostatisk hypotension (svimmelhed, svaghed), indtil symptomerne er forsvundet.

"Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS, en variant af lille pupil-syndrom) er observeret under katarakt- og glaukomoperation hos nogle patienter i aktuel eller tidligere behandling med tamsulosinhydrochlorid. IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationer under og efter operationen. Det frarådes derfor at initiere behandling med Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" hos patienter, for hvem der er planlagt katarakt- eller glaukomoperation. Det hævdes at være hensigtsmæssigt at seponere Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" 1‑2 uger forud for katarakt- eller glaukomoperation, men nytten af behandlingsseponering er ikke klarlagt. Under præoperativ vurdering bør kirurger og oftalmiske teams overveje, om patienter, for hvem der er planlagt katarakt- eller glaukomoperation, er eller har været i behandling med Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva", for at sikre, at der træffes passende foranstaltninger til at håndtere IFIS under operation.

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed i kombination med moderate og stærke CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5) og bør ikke anvendes i kombination med stærke CYP3A4-hæmmere, f.eks. ketoconazol, hos patienter, som har fænotypen dårlig CYP2D6-metabolisator eller anvender stærke CYP2D6-hæmmere, f.eks. paroxetin.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Administration samtidig med lægemidler med antikolinerge egenskaber kan føre til mere udtalte terapeutiske virkninger og bivirkninger. Der bør gå ca. en uge efter ophør af behandling med Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" inden initiering af eventuel antikolinerg behandling. Solifenacins terapeutiske virkning kan blive nedsat ved samtidig administration af kolinerge receptoragonister.

*Interaktioner med CYP3A4- og CYP2D6-hæmmere*

Samtidig administration af solifenacin og ketoconazol (en stærk CYP3A4-hæmmer) (200 mg/dag) resulterede i en stigning i Cmax og AUC (areal under kurven) for solifenacin med en faktor henholdsvis 1,4 og 2,0, mens ketoconazol i en dosis på 400 mg/dag resulterede i en stigning i Cmax og AUC for solifenacin med en faktor henholdsvis 1,5 og 2,8.

Samtidig administration af tamsulosin og ketoconazol i en dosis på 400 mg/dag resulterede i en stigning i Cmax og AUC for tamsulosin med en faktor henholdsvis 2,2 og 2,8.

Eftersom samtidig administration med stærke CYP3A4-hæmmere, såsom ketoconazol, ritonavir, nelfinavir og itraconazol, kan føre til øget eksponering for både solifenacin og tamsulosin, bør Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" anvendes med forsigtighed i kombination med stærke CYP3A4-hæmmere.

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" bør ikke gives sammen med stærke CYP3A4-hæmmere til patienter, som også har fænotypen dårlig CYP2D6-metabolisator, eller som allerede anvender stærke CYP2D6-hæmmere.

Samtidig administration af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid og verapamil (en moderat CYP3A4-hæmmer) resulterede i en stigning i Cmax og AUC for tamsulosin med en faktor ca. 2,2 og en stigning i Cmax og AUC for solifenacin med en faktor ca. 1,6. Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed i kombination med moderate CYP3A4-hæmmere.

Samtidig administration af tamsulosin og den svage CYP3A4-hæmmer cimetidin (400 mg hver 6. time) resulterede i en stigning i AUC for tamsulosin med en faktor 1,44, mens Cmax ikke blev ændret væsentligt. Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" kan anvendes sammen med svage CYP3A4-hæmmere.

Samtidig administration af tamsulosin og den stærke CYP2D6-hæmmer paroxetin (20 mg/dag) resulterede i en stigning i Cmax og AUC for tamsulosin med en faktor henholdsvis 1,3 og 1,6. Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" kan anvendes sammen med CYP2D6-hæmmere.

Indvirkningen af enzyminduktion på solifenacins og tamsulosins farmakokinetik er ikke undersøgt. Eftersom solifenacin og tamsulosin metaboliseres af CYP3A4, er farmakokinetiske interaktioner mulige med CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin), som kan reducere plasmakoncentrationen af solifenacin og tamsulosin.

*Andre interaktioner*

Følgende udsagn afspejler de oplysninger, der er tilgængelige om de individuelle aktive stoffer.

Solifenacin

* Solifenacin kan nedsætte virkningen af lægemidler, der stimulerer mave-tarm-kanalens motilitet, såsom metoclopramid og cisaprid.
* *In vitro*-forsøg med solifenacin har påvist, at solifenacin i terapeutiske koncentrationer ikke hæmmer CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. Der forventes derfor ingen interaktioner mellem solifenacin og lægemidler, der metaboliseres af disse CYP-enzymer.
* Indtagelse af solifenacin ændrede ikke *R-*warfarins eller *S-*warfarins farmakokinetik eller deres indvirkning på protrombintid.
* Indtagelse af solifenacin udviste ingen indvirkning på digoxins farmakokinetik.

Tamsulosin

* Administration sammen med andre alfa1-adrenoceptorantagonister kan føre til hypotensive virkninger.
* *In vitro* blev den frie fraktion af tamsulosin i humant plasma ikke ændret af diazepam, propranolol, trichlormethiazid, chlormadinon, amitriptylin, diclofenac, glibenclamid, simvastatin eller warfarin. Tamsulosin ændrer ikke den frie fraktion af diazepam, propranolol, trichlormethiazid eller chlormadinon. Diclofenac og warfarin kan imidlertid øge tamsulosins eliminationshastighed.
* Administration sammen med furosemid forårsager et fald i plasmaniveauerne af tamsulosin, men eftersom niveauerne forbliver inden for normalområdet, er samtidig anvendelse acceptabel.
* *In vitro*-forsøg med tamsulosin har påvist, at tamsulosin i terapeutiske koncentrationer ikke hæmmer CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. Der forventes derfor ingen interaktioner mellem tamsulosin og lægemidler, der metaboliseres af disse CYP-enzymer.
* Der er ikke set interaktioner ved samtidig administration af tamsulosin og atenolol, enalapril eller theophyllin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids virkning på fertilitet er ikke klarlagt. Dyreforsøg med solifenacin eller tamsulosin indikerer ikke skadelige virkninger på fertilitet og tidlig embryonudvikling (se pkt. 5.3).

Der er observeret ejakulationsforstyrrelser i kort- og langvarige kliniske forsøg med tamsulosin. Der er rapporteret om tilfælde af ejakulationsforstyrrelse, retrograd ejakulation og ejakulationssvigt i fasen efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen.

Graviditet og amning

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Der er ikke udført studier af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne bør dog oplyses om den mulige forekomst af svimmelhed, sløret syn, træthed og den ikke almindelige bivirkningdøsighed, som kan indvirke negativt på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

*Resumé af sikkerhedsprofilen*

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" kan forårsage antikolinerge bivirkninger med generelt mild til moderat sværhedsgrad. De oftest rapporterede bivirkninger under de kliniske forsøg, der blev udført i forbindelse med udviklingen af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid, var mundtørhed (9,5 %) efterfulgt af konstipation (3,2 %) og dyspepsi (herunder abdominalsmerter; 2,4% ). Andre almindelige bivirkninger er svimmelhed (herunder vertigo; 1,4 %), sløret syn (1,2 %), træthed (1,2 %) og ejakulationsforstyrrelse (herunder retrograd ejakulation; 1,5 %). Akut urinretention (0,3 %, ikke almindelig) er den mest alvorlige bivirkning, der er observeret under behandling med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid i kliniske forsøg.

*Skematisk oversigt over bivirkninger*

I tabellen nedenfor afspejler kolonnen "solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid-frekvens" bivirkninger, som er observeret under de dobbeltblindede kliniske forsøg, der blev udført i forbindelse med udviklingen af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid (baseret på rapporter om behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som er rapporteret af mindst to patienter og forekom med en højere frekvens end for placebo i de dobbeltblindede forsøg).

Kolonnerne "solifenacinfrekvens" og "tamsulosinfrekvens" afspejler tidligere rapporterede bivirkninger for en af de individuelle bestanddele (som vist i produktresuméerne for henholdsvis solifenacin 5 mg og 10 mg samt tamsulosin 0,4 mg), som også kan forekomme ved brug af Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" (nogle af disse er ikke observeret under det kliniske udviklingsprogram for solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid).

Bivirkningers frekvens er defineret som følger: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse (SOC) /foretrukken term** | **Bivirkningsfrekvens observeret under udvikling af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid** | **Bivirkningsfrekvens observeret med de individuelle stoffer** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Solifenacin 5 mg og 10 mg#** | **Tamsulosin 0,4 mg#** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | | | |
| Urinvejsinfektion |  | Ikke almindelig |  |
| Cystitis |  | Ikke almindelig |  |
| **Immunsystemet** | | | |
| Anafylaktisk reaktion |  | Ikke kendt\* |  |
| **Metabolisme og ernæring** | |  |  |
| Nedsat appetit |  | Ikke kendt\* |  |
| Hyperkaliæmi |  | Ikke kendt\* |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | | | |
| Hallucination |  | Meget sjælden\* |  |
| Konfusionstilstand |  | Meget sjælden\* |  |
| Delirium |  | Ikke kendt\* |  |
| **Nervesystemet** | | | |
| Svimmelhed | Almindelig | Sjælden\* | Almindelig |
| Somnolens |  | Ikke almindelig |  |
| Dysgeusi |  | Ikke almindelig |  |
| Hovedpine |  | Sjælden\* | Ikke almindelig |
| Synkope |  |  | Sjælden |
| **Øjne** | | | |
| Sløret syn | Almindelig | Almindelig | Ikke kendt\* |
| Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) |  |  | Ikke kendt\*\* |
| Øjentørhed |  | Ikke almindelig |  |
| Glaukom |  | Ikke kendt\* |  |
| Synsnedsættelse |  |  | Ikke kendt\* |
| **Hjerte** | | | |
| Palpitationer |  | Ikke kendt\* | Ikke almindelig |
| Torsade de Pointes |  | Ikke kendt\* |  |
| Elektrokardiogram-QT-forlængelse |  | Ikke kendt\* |  |
| Atrieflimren |  | Ikke kendt\* | Ikke kendt\* |
| Arytmi |  |  | Ikke kendt\* |
| Takykardi |  | Ikke kendt\* | Ikke kendt\* |
| **Vaskulære sygdomme** | | | |
| Ortostatisk hypotension |  |  | Ikke almindelig |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | | | |
| Rhinitis |  |  | Ikke almindelig |
| Næsetørhed |  | Ikke almindelig |  |
| Dyspnø |  |  | Ikke kendt\* |
| Dysfoni |  | Ikke kendt\* |  |
| Epistaxis |  |  | Ikke kendt\* |
| **Mave-tarm-kanalen** | | | |
| Mundtørhed | Almindelig | Meget almindelig |  |
| Dyspepsi | Almindelig | Almindelig |  |
| Konstipation | Almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Kvalme |  | Almindelig | Ikke almindelig |
| Abdominalsmerter |  | Almindelig |  |
| Gastroøsofageal reflukssygdom |  | Ikke almindelig |  |
| Diarré |  |  | Ikke almindelig |
| Halstørhed |  | Ikke almindelig |  |
| Opkastning |  | Sjælden\* | Ikke almindelig |
| Colon-obstruktion |  | Sjælden |  |
| Påvirkning af afføring |  | Sjælden |  |
| Ileus |  | Ikke kendt\* |  |
| Abdominalt ubehag |  | Ikke kendt\* |  |
| **Lever og galdeveje** | | | |
| Leversygdom |  | Ikke kendt\* |  |
| Unormale leverfunktionstest |  | Ikke kendt\* |  |
| **Hud og subkutane væv** | | | |
| Pruritus | Ikke almindelig | Sjælden\* | Ikke almindelig |
| Tør hud |  | Ikke almindelig |  |
| Udslæt |  | Sjælden\* | Ikke almindelig |
| Urticaria |  | Meget sjælden\* | Ikke almindelig |
| Angioødem |  | Meget sjælden\* | Sjælden |
| Stevens-Johnsons syndrom |  |  | Meget sjælden |
| Erythema multiforme |  | Meget sjælden\* | Ikke kendt\* |
| Eksfoliativ dermatitis |  | Ikke kendt\* | Ikke kendt\* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | | | |
| Muskelsvaghed |  | Ikke kendt\* |  |
| **Nyrer og urinveje** | | | |
| Urinretention\*\*\* | Ikke almindelig | Sjælden |  |
| Vandladningsbesvær |  | Ikke almindelig |  |
| Nedsat nyrefunktion |  | Ikke kendt\* |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | | | |
| Ejakulationsforstyrrelser, herunder retrograd ejakulation og ejakulationssvigt | Almindelig |  | Almindelig |
| Priapisme |  |  | Meget sjælden |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | | | |
| Træthed | Almindelig | Ikke almindelig |  |
| Perifert ødem |  | Ikke almindelig |  |
| Asteni |  |  | Ikke almindelig |

# Bivirkningerne af solifenacin og tamsulosin i denne tabel er de bivirkninger, som er anført i de respektive produktresuméer for produkterne.

\* Rapporteret efter markedsføring. Eftersom disse spontant rapporterede hændelser stammer fra verdensomspændende erfaringer efter markedsføring, kan frekvensen af hændelserne og solifenacins eller tamsulosins rolle og deres årsagssammenhæng ikke fastslås pålideligt.

\*\* Rapporteret efter markedsføring, observeret under katarakt- og glaukomoperation.

\*\*\* Se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

*Langsigtet sikkerhed af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid*

Bivirkningsprofilen i forbindelse med behandling i op til 1 år svarede til den, som blev observeret i 12-ugers forsøgene. Produktet er veltolereret, og ingen specifikke bivirkninger er blevet associeret med langvarig anvendelse.

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

For urinretention, se pkt. 4.4.

*Ældre*

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva"s terapeutiske indikation, moderate til svære lagringssymptomer (imperiøs vandladning, øget vandladningshyppighed) og tømningssymptomer associeret med BPH, er en sygdom, der rammer ældre mænd. Den kliniske udvikling af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid er gennemført hos patienter i alderen 45 til 91 år med en gennemsnitsalder på 65 år. Bivirkninger i den ældre population svarede til dem hos den yngre population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

*Symptomer*

Overdosering med kombinationen af solifenacin og tamsulosin kan potentielt resultere i svære antikolinerge virkninger samt akut hypotension. Den højeste dosis, der blev taget utilsigtet under et klinisk forsøg, svarede til 126 mg solifenacinsuccinat og 5,6 mg tamsulosin­hydrochlorid. Denne dosis var veltolereret med mild mundtørhed i 16 dage som den eneste rapporterede uønskede hændelse.

*Behandling*

I tilfælde af overdosering med solifenacin og tamsulosin bør patienten behandles med aktivt kul. Ventrikelskylning er nyttig, hvis den foretages inden for 1 time, men der bør ikke induceres opkastning.

Som for andre antikolinergika kan symptomer på overdosering, der skyldes solifenacinbestanddelen, behandles som følger:

* Svære centrale antikolinerge virkninger, såsom hallucinationer eller udtalt excitation: behandles med physostigmin eller carbachol.
* Kramper eller udtalt excitation: behandles med benzodiazepiner.
* Respirationsinsufficiens: behandles med kunstigt åndedræt.
* Takykardi: behandles symptomatisk, hvis det er nødvendigt. Beta-blokkere bør anvendes med forsigtighed, eftersom den samtidige overdosering med tamsulosin potentielt kan inducere svær hypotension.
* Urinretention: behandles med kateterisation.

Som med andre antimuskarinika bør der i tilfælde af overdosering holdes særligt øje med patienter med kendt risiko for QT-forlængelse (dvs. hypokalæmi, bradykardi og samtidig administration af lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet) og relevante forudeksisterende hjertesygdomme (dvs. myokardieiskæmi, arytmi, kongestiv hjerteinsufficiens).

Akut hypotension, som kan forekomme efter overdosering, der skyldes tamsulosinbestanddelen, bør behandles symptomatisk. Det er usandsynligt, at hæmodialyse kan hjælpe, eftersom tamsulosin bindes meget stærkt til plasmaproteiner.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Terapeutisk klassifikation: Alfa-adrenoceptorantagonister, ATC-kode: G04CA53.

*Virkningsmekanisme*

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" er en fastdosis-kombinationstablet, som indeholder to aktive stoffer, solifenacin og tamsulosin. Disse lægemidler har uafhængige og komplementære virkningsmekanismer i behandlingen af LUTS (nedre urinvejssymptomer) associeret med BPH og med lagringssymptomer.

Solifenacin er en kompetitiv og selektiv muscarinreceptorantagonist og har ingen relevant affinitet for forskellige andre testede receptorer, enzymer og ionkanaler. Solifenacin har den højeste affinitet for muscarinreceptorer af M3-undertypen efterfulgt af muscarinreceptorer af M1- og M2-undertypen.

Tamsulosin er en alfa1‑adrenoceptorantagonist. Det bindes selektivt og kompetitivt til postsynaptiske alfa1-adrenoceptorantagonister, navnlig til undertyperne alfa1A og alfa1D, og er en potent antagonist i vævet i de nedre urinveje.

*Farmakodynamisk virkning*

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva"-tabletter består af to aktive stoffer med uafhængige og komplementære virkninger i LUTS associeret med BPH og med lagringssymptomer:

* Solifenacin afhjælper lagringsfunktionsproblemer relateret til aktivering af M3-receptorer i blæren forårsaget af ikke-neuronalt frigivet acetylcholin. Ikke-neuronalt frigivet acetylcholin sensibiliserer sensorisk urotelfunktion og manifesteres som imperiøs vandladning og vandladningshyppighed.
* Tamsulosin forbedrer tømningssymptomer (øger den maksimale urinflowhastighed) ved at afhjælpe obstruktion via relaksation af glatte muskler i prostata, blærehals og urethra. Det forbedrer også lagringssymptomer.

*Klinisk virkning og sikkerhed*

Virkning blev påvist i et pivotalt fase 3-forsøg hos patienter med LUTS associeret med BPH med tømnings- (obstruktive) symptomer og mindst følgende niveau af lagrings- (irritations-) symptomer: ≥ 8 vandladninger/24 timer og ≥ 2 episoder med imperiøs vandladning/24 timer.

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid udviste statistisk signifikante forbedringer fra baseline til forsøgsafslutning sammenlignet med placebo for de to primære endepunkter, samlet IPSS (International Prostate Symptom Score) og samlet score for imperiøs vandladning og hyppighed, og for de sekundære endepunkter imperiøs vandladning, vandladningshyppighed, gennemsnitligt udtømt mængde pr. vandladning, nykturi, IPSS-tømningssubscore, IPSS-lagringssubscore, IPSS QoL (IPSS-livskvalitet), OAB-q (Overactive Bladder questionnaire) Bother-score og OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL)-score inklusive alle subscorer (mestring, bekymring/medfølelse, søvn og social subscore).

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid udviste overlegen forbedring sammenlignet med tamsulosin-OCAS for samlet score for imperiøs vandladning og hyppighed samt for vandladningshyppighed, gennemsnitligt udtømt mængde pr. vandladning og IPSS-lagringssubscore. Dette blev ledsaget af betydelige forbedringer i IPSS QoL og samlet OAB-Q HRQoL-score inklusive alle subscorer. Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid var endvidere ikke-inferiør i forhold til tamsulosin-OCAS for samlet IPSS (p <0,001), som forventet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid

Nedenfor præsenteres de farmakokinetiske parametre efter multipel dosering af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid.

Et flerdosisforsøg med relativ biotilgængelighed påviste, at administrationen af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid resulterer i eksponering, som er sammenlignelig med den ved samtidig administration af de separate tabletter med solifenacin og tamsulosin-OCAS med samme dosis.

*Absorption*

Efter multipel dosering af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid lå tmax for solifenacin mellem 4,27 timer og 4,76 timer i forskellige forsøg; tmax for tamsulosin lå mellem 3,47 timer og 5,65 timer. De tilsvarende Cmax-værdier for solifenacin lå mellem 26,5 ng/ml og 32,0 ng/ml, mens Cmax for tamsulosin lå mellem 6,56 ng/ml og 13,3 ng/ml. AUC-værdierne for solifenacin lå mellem 528 ng\*h/ml og 601 ng\*h/ml, og dem for tamsulosin lå mellem 97,1 ng\*h/ml og 222 ng\*h/ml. Den absolutte biotilgængelighed af solifenacin er ca. 90 %, mens tamsulosin anslås at blive absorberet i et omfang på 70 % til 79 %.

Et enkeltdosisforsøg med indvirkningen af mad blev gennemført med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid doseret under faste, efter et morgenmåltid med lavt fedtindhold og lavt kalorieindhold og efter et morgenmåltid med højt fedtindhold og højt kalorieindhold. Efter et morgenmåltid med højt fedtindhold og højt kalorieindhold blev der observeret en 54 % stigning i Cmax for tamsulosinbestanddelen af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid sammenlignet med den fastede tilstand, mens AUC steg med 33 %. Et morgenmåltid med lavt fedtindhold og lavt kalorieindhold påvirkede ikke tamsulosins farmakokinetik. Solifenacinbestanddelens farmakokinetik blev hverken påvirket af et morgenmåltid med lavt fedtindhold og lavt kalorieindhold eller højt fedtindhold og højt kalorieindhold.

Samtidig administration af solifenacin og tamsulosin-OCAS resulterede i en stigning i Cmax med en faktor 1,19 og en stigning i AUC med en faktor 1,24 for tamsulosin sammenlignet med AUC for tamsulosin-OCAS-tabletterne administreret alene. Der var ingen indikation af en indvirkning af tamsulosin på solifenacins farmakokinetik.

*Elimination*

Efter en enkelt administration af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid lå t1/2 i intervallet fra 49,5 timer til 53,0 timer for solifenacin og fra 12,8 timer til 14,0 timer for tamsulosin.

Gentagne doser af verapamil 240 mg q.d. administreret samtidigt med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid resulterede i en 60 % stigning i Cmax og en 63 % stigning i AUC for solifenacin, mens Cmax steg med 115 % og AUC med 122 % for tamsulosin. Ændringerne i Cmax og AUC anses ikke for klinisk relevante.

Populationsfarmakokinetisk analyse af fase 3-dataene viste, at variabilitet mellem forsøgspersonerne med hensyn til tamsulosins farmakokinetik skyldtes forskelle i alder, højde og plasmakoncentrationer af α1-syreglycoprotein. En stigning i alder og α1-syreglycoprotein var associeret med en stigning i AUC, mens en stigning i højde var associeret med et fald i AUC. De samme faktorer resulterede i tilsvarende ændringer i solifenacins farmakokinetik. Desuden var stigninger i gamma-glutamyltranspeptidase associeret med højere AUC-værdier. Disse ændringer i AUC anses ikke for klinisk relevante.

Oplysninger om de individuelle aktive stoffer anvendt som monoterapi fuldender beskrivelsen af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids farmakokinetiske egenskaber:

Solifenacin

*Absorption*

For solifenacintabletter er tmax uafhængig af dosen og forekommer 3 til 8 timer efter multipel dosering. Cmax og AUC stiger som funktion af dosen mellem 5 og 40 mg. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 90 %.

*Fordeling*

Det tilsyneladende fordelingsvolumen for solifenacin efter intravenøs administration er ca. 600 l. Ca. 98 % af solifenacinet bindes til plasmaproteiner, primært α1-syreglycoprotein.

*Biotransformation*

Solifenacin har en beskeden førstepassage-virkning, idet det metaboliseres langsomt. Solifenacin metaboliseres i stor udstrækning i leveren, primært af CYP3A4. Der findes dog alternative metaboliske veje, som kan bidrage til metabolismen af solifenacin. Den systemiske clearance af solifenacin er ca. 9,5 l/time. Efter oral dosering er der identificeret én farmakologisk aktiv (4*R-*hydroxysolifenacin) og tre inaktive metabolitter (*N-*glucuronid, *N-*oxid og 4*R-*hydroxyl-*N-*oxid af solifenacin) i plasma ud over solifenacin.

*Elimination*

Efter en enkelt administration af 10 mg [14C-mærket]-solifenacin blev ca. 70 % af radioaktiviteten påvist i urin og 23 % i fæces over 26 dage. I urin genfindes ca. 11 % af radioaktiviteten som uændret aktivt stof; ca. 18 % som *N*-oxidmetabolitten, 9 % som 4*R‑*hydroxy-*N-*oxidmetabolitten og 8 % som 4*R-*hydroxymetabolitten (aktiv metabolit).

Tamsulosin

*Absorption*

For tamsulosin-OCAS forekommer tmax 4 til 6 timer efter multipel dosering af 0,4 mg/dag. Cmax og AUC stiger som funktion af dosen mellem 0,4 og 1,2 mg. Den absolutte biotilgængelighed anslås til at være ca. 57 %.

*Fordeling*

Fordelingsvolumenet for tamsulosin efter intravenøs administration er ca. 16 l. Ca. 99 % af tamsulosinet bindes til plasmaproteiner, primært α1‑-syreglycoprotein.

*Biotransformation*

Tamsulosin har en beskeden førstepassage-virkning, idet det metaboliseres langsomt. Tamsulosin metaboliseres i stor udstrækning i leveren, primært af CYP3A4 og CYP2D6. Den systemiske clearance af tamsulosin er ca. 2,9 l/time. Tamsulosin forefindes hovedsagelig i plasma i form af uændret aktivt stof.

Ingen af metabolitterne er mere aktive end det oprindelige stof.

*Elimination*

Efter en enkelt dosis 0,2 mg [14C-mærket]-tamsulosin udskilles ca. 76 % af radioaktiviteten i urin og 21 % i fæces i løbet af en uge. I urin genfindes ca. 9 % af radioaktiviteten som uændret tamsulosin; ca. 16 % som sulfatet af o-deethyleret tamsulosin og 8 % som o-‑ethoxyphenoxyeddikesyre.

Karakteristika for særlige patientgrupper

*Ældre*

I de klinisk farmakologiske og biofarmaceutiske forsøg var forsøgspersonernes alder mellem 19 og 79 år. Efter administration af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid blev de højeste gennemsnitlige eksponeringsværdier fundet hos ældre forsøgspersoner, omend der var et næsten fuldstændigt overlap med individuelle værdier fundet hos yngre forsøgspersoner. Dette blev bekræftet ved populationsfarmakokinetisk analyse af fase 2- og 3-data. Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" kan anvendes hos ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" kan anvendes hos patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion, men bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Følgende udsagn afspejler de oplysninger, der er tilgængelige om de individuelle bestanddele med hensyn til nedsat nyrefunktion.

Solifenacin

AUC og Cmax for solifenacin hos patienter med mildt eller moderat nedsat nyrefunktion var ikke væsentligt forskellige fra dem for raske frivillige. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) var eksponeringen for solifenacin betydeligt større end hos kontrolpersonerne, med stigninger på ca. 30 % for Cmax, mere end 100 % for AUC og mere end 60 % for t1/2. Der blev observeret en statistisk signifikant sammenhæng mellem kreatininclearance og solifenacinclearance.

Farmakokinetikken hos patienter i hæmodialyse er ikke undersøgt.

Tamsulosin

Tamsulosins farmakokinetik er blevet sammenlignet for 6 forsøgspersoner med mildt til moderat (30 ≤ CrCl < 70 ml/min/1,73 m2) eller svært (< 30 ml/min/1,73 m2) nedsat nyrefunktion og 6 raske forsøgspersoner (CrCl > 90 ml/min/1,73 m2). Der blev observeret en ændring i den samlede plasmakoncentration af tamsulosin som følge af ændret binding til α1-syreglycoprotein, hvorimod den ubundne (aktive) koncentration af tamsulosin­hydrochlorid og intrinsic clearance forblev relativt konstante. Patienter med nyresygdom i slutstadiet (CrCl < 10 ml/min/1,73 m2) er ikke undersøgt.

*Nedsat leverfunktion*

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid "Zentiva" kan anvendes hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion, men er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion*.* Følgende udsagn afspejler de oplysninger, der er tilgængelige om de individuelle bestanddele med hensyn til nedsat leverfunktion.

Solifenacin

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 7 til 9) blev Cmax ikke påvirket, AUC steg med 60 %, og t½ blev fordoblet. Solifenacins farmakokinetik hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt.

Tamsulosin

Tamsulosins farmakokinetik er blevet sammenlignet for 8 forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 7 til 9) og 8 raske forsøgspersoner. Der blev observeret en ændring i den samlede plasmakoncentration af tamsulosin som følge af ændret binding til α1-syreglycoprotein, hvorimod den ubundne (aktive) koncentration af tamsulosin ikke ændrede sig væsentligt, idet der kun var en moderat (32 %) ændring i intrinsic clearance af ubundet tamsulosin. Tamsulosin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført prækliniske studier med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid. Solifenacin og tamsulosin har gennemgået en omfattende evaluering individuelt i dyretoksicitetsforsøg, og resultaterne var i overensstemmelse med de kendte farmakologiske virkninger. Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, fertilitet, embryoføtal udvikling, genotoksicitet og karcinogenicitet og giver ikke anledning til bekymring for potentiering eller synergi af bivirkninger ved kombination af solifenacin og tamsulosin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tamsulosin lag – modificeret udløsningslag

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Makrogol, høj molekylær masse

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Butylhydroxytoluen (E321)

Solifenacinlag - modificeret udløsningslag

Calciumhydrogenphosphat (E341)

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Silica, kolloid vandfri

Hydroxypropylcellulose, lavsubstitueret (E463)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Makrogol

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æske indeholdende PA/aluminium/PVC/aluminium blisterpakninger eller PA/aluminium/PVC/aluminium enhedsdosis perforerede blisterpakninger.

Pakningsstørrelser

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 og 200 tabletter (i blisterkort)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 og 200 x 1 tabletter (i perforerede enhedsdosisblistere)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66147

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-