

 22. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Urisotam, tabletter med modificeret udløsning**

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

32767

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Urisotam

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder et lag med 6 mg solifenacinsuccinat, svarende til 4,5 mg solifenacin fri base, og et lag med 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

Rød, filmovertrukket, rund, bikonveks tablet, der er 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 i forbindelse med benign prostatahyperplasi (BPH) hos mænd, som ikke responderer tilstrækkeligt på behandling med monoterapi.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne mænd, herunder ældre*

Én Urisotam tablet (6 mg/0,4 mg) én gang dagligt via oral indtagelse sammen med eller uden mad. Den maksimale daglige dosis er én Urisotam tablet (6 mg/0,4 mg).

*Nedsat nyrefunktion*

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt. Indvirkningen på de enkelte aktive stoffers farmakokinetik er imidlertid velbeskrevet (se pkt. 5.2). Urisotam kan anvendes hos patienter med let 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 sådanne patienter er én Urisotam tablet (6 mg/0,4 mg) (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt. Indvirkningen på de enkelte aktive stoffers farmakokinetik er imidlertid velbeskrevet (se pkt. 5.2). Urisotam kan anvendes hos patienter med let 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 sådanne patienter er én Urisotam tablet (6 mg/0,4 mg). Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score > 9) er brug af Urisotam kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Moderate og stærke cytochrom P450 3A4-hæmmere*

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

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant indikation for brug af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid hos børn og unge.

Administration

Urisotam er til oral anvendelse. Tabletten med modificeret udløsning skal tages hel sammen med vand. Den må ikke tygges, deles eller knuses.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Urisotam bør anvendes med forsigtighed hos patienter med:

* Svært nedsat nyrefunktion.
* Risiko for urinretention.
* Obstruktiv sygdom i mave-tarm-kanalen.
* Risiko for nedsat gastrointestinal motilitet.
* Hiatushernie/gastroøsofageal refluks og/eller samtidig brug af lægemidler (såsom bisfosfonater), der kan forårsage eller forværre øsofagitis.
* Autonom neuropati.

Patienten bør undersøges for at udelukke tilstedeværelse af andre tilstande, der kan forårsage de samme symptomer som benign prostatahyperplasi.

Andre årsager til hyppig vandladning (hjertesvigt eller nyresygdom) bør vurderes inden iværksættelse af behandling med Urisotam. I tilfælde af en urinvejsinfektion bør der påbegyndes passende antibakteriel behandling.

Der er set QT-forlængelse og torsades de pointes hos patienter med risikofaktorer, såsom forud eksisterende langt QT-syndrom og hypokaliæmi, der fik behandling med solifenacinsuccinat.

Der er rapporteret om angioødem med luftvejsobstruktion hos patienter i behandling med solifenacinsuccinat og tamsulosin. I tilfælde af angioødem bør Urisotam seponeres og ikke genstartes. Der bør iværksættes passende behandling og/eller foranstaltninger.

Der er rapporteret om anafylaktiske reaktioner hos patienter i behandling med solifenacinsuccinat. Hos patienter, der får anafylaktiske reaktioner, bør Urisotam seponeres, og der bør iværksættes passende behandling og/eller foranstaltninger.

Som med andre alfa1-adrenoreceptor-antagonister kan der i enkelte tilfælde opstå et fald i blodtrykket under behandling med tamsulosin, hvilket i sjældne tilfælde kan medføre synkope. Patienter, der påbegynder behandling med Urisotam, skal instrueres i at sætte eller lægge sig ned ved de første tegn på ortostatisk hypotension (svimmelhed, svaghed), indtil symptomerne er forsvundet.

Der er set IFIS (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, en variant af lille pupil-syndrom) under operationer for katarakt og glaukom hos patienter, der var eller havde været i behandling med tamsulosinhydrochlorid. IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationer under og efter operationen. Det anbefales derfor, at der ikke påbegyndes behandling med Urisotam hos patienter med planlagt operation for katarakt eller glaukom. Det siges at være hensigtsmæssigt at seponere Urisotam 1-2 uger før operation for katarakt eller glaukom, men fordelen ved behandlingsseponering er ikke klarlagt. Ved præoperative vurderinger bør kirurger og oftalmiske teams tage højde for, om den patient, der skal opereres for katarakt eller glaukom, er eller har været i behandling med Urisotam, for at sikre, at der træffes passende foranstaltninger til håndtering af IFIS under operationen.

Urisotam 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, der har en fænotype med ringe CYP2D6-metabolisering, eller som anvender stærke CYP2D6-hæmmere, f.eks. paroxetin.

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

Samtidig brug af lægemidler med antikolinerge egenskaber kan føre til mere udtalte terapeutiske virkninger og bivirkninger. Der bør gå cirka en uge efter ophør af behandling med Urisotam, før der påbegyndes antikolinerg behandling. Solifenacins terapeutiske virkning kan være 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 solifenacins cmax og areal under kurven (AUC) med en faktor på henholdsvis 1,4 og 2,0, mens ketoconazol i en dosis på 400 mg/dag resulterede i en stigning i solifenacins Cmax og AUC med en faktor på henholdsvis 1,5 og 2,8.

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

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

Urisotam bør ikke gives sammen med stærke CYP3A4-hæmmere hos patienter, der har en fænotype med ringe CYP2D6-metabolisering, eller som allerede anvender stærke CYP2D6-hæmmere.

Samtidig administration af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid og verapamil (en moderat CYP3A4-hæmmer) resulterede i en stigning i tamsulosins Cmax og AUC med en faktor på ca. 2,2 og i en stigning i solifenacins Cmax og AUC med en faktor på ca. 1,6. Urisotam 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 tamsulosins AUC med en faktor på 1,44, mens Cmax ikke blev ændret væsentligt. Urisotam 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 tamsulosins Cmax og AUC med en faktor på henholdsvis 1,3 og 1,6. Urisotam 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 der mulighed for farmakokinetiske interaktioner med CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin), som kan reducere plasmakoncentrationen af solifenacin og tamsulosin.

*Andre interaktioner*

Nedenstående information afspejler de foreliggende oplysninger om enkeltstofferne.

Solifenacin

* Solifenacin kan nedsætte virkningen af lægemidler, der stimulerer mave-tarm-kanalens motilitet, såsom metoclopramid og cisaprid.
* Det er påvist i *in vitro*-studier med solifenacin, at solifenacin i terapeutiske koncentrationer ikke hæmmer CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. Derfor forventes der ingen interaktioner mellem solifenacin og lægemidler, der metaboliseres af disse CYP-enzymer.
* Indtagelse af solifenacin ændrede ikke R-warfarins eller S-warfarins farmakokinetik eller virkning på protrombintiden.
* Der blev ikke set nogen indvirkning på digoxins farmakokinetik ved indtagelse af solifenacin.

Tamsulosin

* Samtidig administration af andre alfa-1‑adrenoreceptor-antagonister kan medføre 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 dog muligvis øge tamsulosins eliminationshastighed.
* Samtidig administration af furosemid medfører et fald i plasmaniveauet af tamsulosin, men da niveauet forbliver inden for normalområdet, er samtidig brug acceptabel.
* Det er påvist i *in vitro*-studier med tamsulosin, at tamsulosin i terapeutiske koncentrationer ikke hæmmer CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. Derfor forventes der 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 fertiliteten er ikke klarlagt. Dyreforsøg med solifenacin eller tamsulosin indikerer ingen skadelige virkninger på fertiliteten og den tidlige embryonudvikling (se pkt. 5.3).

Der er set ejakulationsforstyrrelser i kort- og langvarige kliniske studier med tamsulosin. Efter markedsføringen er der rapporteret om hændelser i form af ejakulationsforstyrrelser, retrograd ejakulation og ejakulationssvigt.

*Graviditet og amning*

Urisotam er ikke indiceret til brug hos kvinder.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør dog oplyses om de almindelige bivirkninger svimmelhed, sløret syn, træthed og den ikke almindelige bivirkning døsighed, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

*Opsummering af sikkerhedsprofilen*

Urisotam kan forårsage antikolinerge bivirkninger, der som regel er af mild til moderat sværhedsgrad. Den hyppigst indberettede bivirkning i de kliniske studier, der blev udført i forbindelse med udviklingen af kombinationen med 6 mg solifenacinsuccinat/0,4 mg tamsulosinhydrochlorid, var mundtørhed (9,5 %), efterfulgt af obstipation (3,2 %) og dyspepsi (herunder mavesmerter; 2,4 %). Andre almindelige bivirkninger er svimmelhed (herunder vertigo; 1,4 %), sløret syn (1,2 %), træthed (1,2 %) og ejakulationsforstyrrelser (herunder retrograd ejakulation; 1,5 %). Akut urinretention (0,3 %, ikke almindelig) er den mest alvorlige bivirkning, der er set under behandling med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid i kliniske studier.

*Bivirkningstabel*

I tabellen nedenfor afspejler kolonnen ’Bivirkningshyppighed observeret under den kliniske udvikling af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid’ de bivirkninger, der blev set i de dobbeltblindede kliniske studier, der blev udført i forbindelse med udviklingen af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid (baseret på indberetninger af behandlingsrelaterede bivirkninger, som blev indberettet af mindst to patienter og forekom med en højere hyppighed end med placebo i de dobbeltblindede studier).

Kolonnerne under ’Bivirkningshyppighed observeret med enkeltstofferne’ afspejler de bivirkninger, der tidligere er blevet indberettet for enkeltstofferne (i henhold til produktresuméet for henholdsvis solifenacin 5 mg og 10 mg samt tamsulosin 0,4 mg), og som også kan forekomme ved behandling med Urisotam (nogle af disse bivirkninger er ikke blevet set i det kliniske udviklingsprogram for solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid).

Hyppigheden af bivirkninger 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse/****foretrukken term** | **Bivirkningshyppighed observeret under den kliniske udvikling af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid** | **Bivirkningshyppighed observeret med enkeltstofferne** |
| --- | --- | --- |
| **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** |
| Hallucinationer |  | Meget sjælden\* |  |
| Konfusion |  | Meget sjælden\* |  |
| Delirium |  | Ikke kendt\* |  |
| **Nervesystemet** |
| Svimmelhed | Almindelig | Sjælden\* | Almindelig |
| Døsighed |  | Ikke almindelig |  |
| Dysgeusi |  | Ikke almindelig |  |
| Hovedpine |  | Sjælden\* | Ikke almindelig |
| Synkope |  |  | Sjælden |
| **Øjne** |
| Sløret syn | Almindelig | Almindelig | Ikke kendt\* |
| IFIS (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*) |  |  | Ikke kendt\*\* |
| Tørre øjne |  | Ikke almindelig |  |
| Glaukom |  | Ikke kendt\* |  |
| Nedsat syn |  |  | Ikke kendt\* |
| **Hjerte** |
| Palpitationer |  | Ikke kendt\* | Ikke almindelig |
| Torsades de pointes |  | Ikke kendt\* |  |
| QT-forlængelse på elektrokardiogram |  | 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 |
| Nasal tørhed |  | Ikke almindelig |  |
| Dyspnø |  |  | Ikke kendt\* |
| Dysfoni |  | Ikke kendt\* |  |
| Epistaxis |  |  | Ikke kendt\* |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Mundtørhed | Almindelig | Meget almindelig |  |
| Dyspepsi | Almindelig | Almindelig |  |
| Obstipation | Almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Kvalme |  | Almindelig | Ikke almindelig |
| Mavesmerter |  | Almindelig |  |
| Gastroøsofageal reflukssygdom |  | Ikke almindelig |  |
| Diarré |  |  | Ikke almindelig |
| Tør hals |  | Ikke almindelig |  |
| Opkastning |  | Sjælden\* | Ikke almindelig |
| Obstruktion af colon |  | Sjælden |  |
| Fækalom |  | Sjælden |  |
| Ileus |  | Ikke kendt\* |  |
| Ubehag i maven |  | Ikke kendt\* |  |
| **Lever og galdeveje** |
| Leversygdom |  | Ikke kendt\* |  |
| Abnorme levertal |  | 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 |  |
| Perifere ødemer |  | Ikke almindelig |  |
| Asteni |  |  | Ikke almindelig |

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

\* Indberettet efter markedsføringen. Eftersom disse spontant indberettede hændelser stammer fra verdensomspændende erfaringer efter markedsføringen, kan hyppigheden af hændelserne og solifenacins eller tamsulosins rolle og årsagssammenhængen ikke fastslås på pålidelig vis.

\*\* Indberettet efter markedsføringen; set under operationer for katarakt og glaukom.

\*\*\* Se pkt. 4.4.

*Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids langsigtede sikkerhed*

Den bivirkningsprofil, der er set i forbindelse med behandling i op til 1 år, svarer til den, der blev set i 12-ugers studierne. Kombinationen af solifenacinsuccinat og tamsulosinhydrochlorid er veltolereret, og langvarig brug er ikke blevet sat i forbindelse med nogen specifikke bivirkninger.

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Se pkt. 4.4 vedrørende urinretention.

*Ældre*

Den terapeutiske indikation for Urisotam, moderate til svære lagringssymptomer (imperiøs vandladningstrang, øget vandladningshyppighed) og tømningssymptomer i forbindelse med BPH, er en lidelse, der rammer ældre mænd. Den kliniske udvikling af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid-kombinationen er gennemført hos patienter i alderen 45 til 91 år med en gennemsnitsalder på 65 år. Bivirkningerne i den ældre population svarede til bivirkningerne i 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 af kombinationen solifenacin og tamsulosin kan potentielt resultere i svære antikolinerge virkninger samt akut hypotension. Den højeste dosis, der er blevet taget utilsigtet i et klinisk studie, svarede til 126 mg solifenacinsuccinat og 5,6 mg tamsulosinhydrochlorid. Denne dosis var veltolereret med mild mundtørhed i 16 dage som den eneste indberettede bivirkning.

*Behandling*

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

Som med andre antikolinergika kan symptomer på overdosering, der skyldes solifenacin-bestanddelen, 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 kunstig ventilation.

- Takykardi: Behandles symptomatisk, hvis det er nødvendigt. Beta-blokkere bør anvendes med forsigtighed, eftersom den samtidige overdosering af tamsulosin potentielt kan forårsage svær hypotension.

- Urinretention: Behandles med kateterisering.

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

Akut hypotension, som kan forekomme efter overdosering på grund af tamsulosin-bestanddelen, bør behandles symptomatisk. Hæmodialyse har sandsynligvis ingen virkning, eftersom tamsulosin har en meget høj plasmaproteinbindingsgrad.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: alfa-adrenoreceptor-antagonister, ATC-kode: G04CA53.

Virkningsmekanisme

Urisotam er en kombinationstablet, der indeholder en fast dosis af to aktive stoffer: solifenacin og tamsulosin. Disse stoffer har uafhængige og komplementære virkningsmekanismer ved behandling af symptomer fra de nedre urinveje (LUTS - *Lower Urinary Tract Symptoms*) i forbindelse med BPH med lagringssymptomer.

Solifenacin er en kompetitiv og selektiv muskarinreceptor-antagonist og har ingen relevant affinitet til diverse andre testede receptorer, enzymer og ionkanaler. Solifenacin har højest affinitet til muskarinreceptor M3, efterfulgt af muskarinreceptor M1 og M2.

Tamsulosin er en alfa-1‑adrenoreceptor-antagonist, der bindes selektivt og kompetitivt til postsynaptiske alfa-1-adrenoreceptorer, navnlig til undertyperne alfa-1A og alfa-1D, og er en potent antagonist i vævene i de nedre urinveje.

Farmakodynamisk virkning

Urisotam tabletter består af to aktive stoffer med uafhængige og komplementære virkninger ved behandling af LUTS i forbindelse med BPH med lagringssymptomer:

- Solifenacin forbedrer 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 vandladningstrang og øget 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

Der er påvist virkning i et pivotalt fase 3-studie hos patienter med LUTS i forbindelse med BPH med (obstruktive) tømningssymptomer og mindst følgende niveau af (irritative) lagringssymptomer: ≥8 vandladninger/døgn og ≥ 2 episoder med imperiøs vandladningstrang/døgn.

Der blev set statistisk signifikante forbedringer fra baseline til studieafslutningen med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid i forhold til placebo, hvad angik de to primære endepunkter, total *International Prostate Symptom Score* (IPPS) og *Total Urgency and Frequency Score*, og for de sekundære endepunkter imperiøs vandladningstrang, vandladningshyppighed, gennemsnitlig udtømt mængde pr. vandladning, nykturi, IPSS-subscore for tømning, IPSS-subscore for lagring, IPSS QoL (*Quality of Life*), score for gener på OAB-q (*Overactive Bladder questionnaire*) og score for helbredsrelateret livskvalitet på OAB-q (*Health Related Quality of Life* – HRQoL) inklusive alle subscorer (coping, bekymring, søvn og socialt liv).

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid viste overlegen forbedring sammenlignet med tamsulosin-OCAS (*Oral Controlled Absorption System*), hvad angik *Total Urgency and Frequency Score*, og hvad angik vandladningshyppighed, gennemsnitlig udtømt mængde pr. vandladning og IPSS-subscore for lagring. Dette var ledsaget af betydelige forbedringer i IPSS QoL og total OAB-q HRQoL-score inklusive alle subscorer.

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid var endvidere non-inferiør i forhold til tamsulosin-OCAS, hvad angik total IPSS (p < 0,001), som forventet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid

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

I et flerdosisstudie af den relative biotilgængelighed blev der påvist samme eksponering ved administration af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid som ved samtidig administration af separate tabletter med solifenacin og tamsulosin-OCAS i samme dosis.

Absorption

Efter gentagen dosering af solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid var tmax for solifenacin mellem 4,27 timer og 4,76 timer i forskellige studier; tmax for tamsulosin var mellem 3,47 timer og 5,65 timer. De tilsvarende Cmax-værdier for solifenacin var mellem 26,5 ng/ml og 32,0 ng/ml, mens Cmax af tamsulosin var mellem 6,56 ng/ml og 13,3 ng/ml. AUC-værdierne var mellem 528 ng\*t/ml og 601 ng\*t/ml for solifenacin og mellem 97,1 ng\*t/ml og 222 ng\*t/ml for tamsulosin. Solifenacins absolutte biotilgængelighed er ca. 90 %, mens tamsulosin anslås at have en absorptionsgrad på 70 % til 79 %.

Der er gennemført et enkeltdosisstudie af indvirkningen af mad, hvor solifenacin­succinat/tamsulosinhydrochlorid blev administreret under faste, efter et morgenmåltid med et lavt fedt- og kalorieindhold og efter et morgenmåltid med et højt fedt- og kalorieindhold. Efter et morgenmåltid med et højt fedt- og kalorieindhold blev der observeret en stigning på 54 % i Cmax af tamsulosin-bestanddelen i solifenacin­succinat/tamsulosinhydrochlorid sammenlignet med administration under faste, mens AUC steg med 33 %. Et morgen­måltid med lavt fedt- og kalorieindhold påvirkede ikke tamsulosins farmakokinetik. Solifenacin-bestanddelens farmakokinetik blev hverken påvirket af et morgenmåltid med lavt fedt- og kalorieindhold eller med et højt fedt- og kalorieindhold.

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

Elimination

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

Gentagne doser af verapamil 240 mg én gang dagligt samtidig med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid resulterede i en stigning på 60 % i Cmax og en stigning på 63 % i AUC for solifenacin, mens Cmax steg med 115 % og AUC med 122 % for tamsulosin. Ændringerne i Cmax og AUC anses ikke for at være klinisk relevante.

En populationsfarmakokinetisk analyse af fase 3-dataene viste intraindividuel variabilitet i tamsulosins farmakokinetik, der skyldtes forskelle i alder, højde og plasmakoncentrationer af orosomukoid (α1-syre glycoprotein). AUC steg i takt med alder og orosomukoid, mens AUC faldt i takt med stigende højde. De samme faktorer resulterede i lignende ændringer i solifenacins farmakokinetik. Desuden steg AUC-værdierne ved stigninger i gamma-glutamyltranspeptidase. Disse ændringer i AUC anses ikke for at være klinisk relevante.

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

Solifenacin

Absorption

For solifenacin-tabletter er tmax uafhængig af dosen og indtræder 3 til 8 timer efter gentagen dosering. Cmax og AUC stiger proportionalt med dosis mellem 5 mg og 40 mg. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 90 %.

Fordeling

Solifenacins tilsyneladende fordelingsvolumen efter intravenøs administration er ca. 600 l. Cirka 98 % af solifenacin bindes til plasmaproteiner, primært orosomukoid.

Biotransformation

Solifenacin har lav førstepassage-metabolisme og metaboliseres langsomt. Solifenacin metaboliseres i stor udstrækning i leveren, primært via CYP3A4. Der findes dog andre metabolismeveje, som kan bidrage til metaboliseringen af solifenacin. Den systemiske clearance af solifenacin er ca. 9,5 l/time. Efter oral administration er der identificeret én farmakologisk aktiv metabolit (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 fundet i urin og 23 % i fæces i løbet af 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

Med tamsulosin-OCAS indtræder tmax 4 til 6 timer efter gentagen dosering af 0,4 mg/dag. Cmax og AUC stiger proportionalt med dosis mellem 0,4 og 1,2 mg. Den absolutte biotilgængelighed anslås til ca. 57 %.

Fordeling

Tamsulosins fordelingsvolumen efter intravenøs administration er ca. 16 l. Cirka 99 % af tamsulosin bindes til plasmaproteiner, primært orosomukoid.

Biotransformation

Tamsulosin har lav førstepassage-metabolisme og metaboliseres langsomt. Tamsulosin metaboliseres i stor udstrækning i leveren, primært via CYP3A4 og CYP2D6. Den systemiske clearance af tamsulosin er ca. 2,9 l/time. Tamsulosin findes hovedsagelig i plasma i form af uændret aktivt stof.

Ingen af metabolitterne er mere aktive end moderstoffet.

Elimination

Efter en enkelt dosis på 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 i særlige patientgrupper**

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid

Urisotam kan anvendes hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, men bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

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

Følgende udsagn afspejler de oplysninger, der er tilgængelige om enkeltstofferne, hvad angår nedsat nyrefunktion.

Solifenacin

Solifenacins AUC- og Cmax-værdier hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion var ikke væsentligt forskellige fra værdierne hos 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 % i Cmax, på over 100 % i AUC og på over 60 % i t1/2. Der blev observeret en statistisk signifikant sammenhæng mellem kreatininclearance og solifenacinclearance.

Farmakokinetikken hos patienter i hæmodialyse er ikke blevet undersøgt.

Tamsulosin

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

*Nedsat leverfunktion*

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid

Urisotam kan anvendes hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, men er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.Følgende udsagn afspejler de oplysninger, der er tilgængelige om enkeltstofferne, hvad angår 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 blevet undersøgt.

Tamsulosin

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført non-kliniske studier med solifenacinsuccinat/tamsulosinhydrochlorid. Der er gennemført omfattende vurderinger af solifenacin og tamsulosin hver for sig i toksicitetsstudier hos dyr, og resultaterne var i overensstemmelse med de kendte farmakologiske virkninger. Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, fertilitet, embryoføtal udvikling, genotoksicitet og karcinogent potentiale 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 – lag med modificeret udløsning

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Macrogol med høj molekylvægt

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Butylhydroxytoluen (E321)

Solifenacin-lag – lag med øjeblikkelig udløsning

Calciumhydrogenphosphat (E341)

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Hydroxypropylcellulose, lavsubstitueret (E463)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk:

Hypromellose (E464)

Macrogol

Jernoxid, rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æske indeholdende blisterkort af PA/aluminium/PVC/aluminium eller perforerede enkeltdosisblisterkort af PA/aluminium/PVC/aluminium.

Pakningsstørrelser: 30 eller 90 tabletter (i blisterkort).

Pakningsstørrelser: 30 × 1 eller 90 × 1 tabletter (i perforerede enkeltdosisblisterkort)

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**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67055

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. december 2023