

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

STILIAD

6 mg/0,4 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje vrstvu so 6 mg solifenacínium-sukcinátu, čo zodpovedá 4,5 mg solifenacínu a vrstvu s 0,4 mg tamsulozínium-chloridu, čo zodpovedá 0,37 mg tamsulozínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním.

Každá tableta je červená, filmom obalená, okrúhla, s priemerom 9 mm, bikonvexná, s vyrazeným „6 04“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne závažných až závažných príznakov poruchy retencie moču (urgencia, zvýšená frekvencia močenia) a príznakov poruchy vyprázdňovania moču súvisiacich s benígnou hyperpláziou prostaty (*benign prostatic hyperplasia*, BPH) u mužov, ktorí nedostatočne odpovedajú na monoterapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí muži, vrátane starších pacientov

Jedna tableta STILIADU (6 mg/0,4 mg) jedenkrát denne užívaná perorálne s jedlom alebo bez jedla. Maximálna denná dávka je jedna tableta STILIADU (6 mg/0,4 mg).

Tableta sa musí prehltnúť vcelku, neporušená, bez hryzenia alebo žuvania. Tabletú nedrvte.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetické vlastnosti solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu nebol skúmaný. Vplyv na farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv je však dobre známy (pozri časť 5.2). Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid môžu užívať pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 30 ml/min). Pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) je potrebné liečiť so zvýšenou opatrnosťou a maximálnou dennou dávkou u týchto pacientov je jedna tableta STILIADU (6 mg/0,4 mg) (pozri časť 4.4.).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetické vlastnosti solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu nebol skúmaný. Vplyv na farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv je však dobre známy (pozri časť 5.2). Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid môžu užívať pacienti s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≤ 7). Pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7-9) je potrebné liečiť

so zvýšenou opatrnosťou a maximálnou dennou dávkou u týchto pacientov je jedna tableta STILIADU (6 mg/0,4 mg). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) je užívanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Stredne silné a silné inhibítory cytochrómu P450 3A4

Maximálna denná dávka STILIADU má byť obmedzená na jednu tabletu (6 mg/0,4 mg).

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid je potrebné podávať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov, ktorí sú súčasne liečení stredne silnými a silnými inhibítormi CYP3A4, napr. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itrakonazol (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

U detí a dospievajúcich nie sú relevantné indikácie na užívanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu.

4.3 Kontraindikácie

- pacienti s precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pacienti podstupujúci hemodialýzu (pozri časť 5.2),
- pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2),
- pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí sú zároveň liečení silným inhibítorom cytochrómu P450 (CYP) 3A4, napr. ketokonazol (pozri časť 4.5),
- pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí sú zároveň liečení silným inhibítorom CYP3A4, napr. ketokonazol (pozri časť 4.5),
- pacienti so závažnými gastrointestinálnymi ochoreniami (vrátane toxického megakolónu), myasténiou gravis alebo glaukómom s uzavretým uhlom a pacienti s rizikom výskytu týchto ochorení,
- pacienti s anamnézou výskytu ortostatickej hypotenzie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

So zvýšenou opatrnosťou je potrebné používať solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid u pacientov s:

- závažnou poruchou funkcie obličiek,
- rizikom retencie moču,
- gastrointestinálnymi obštrukčnými poruchami,
- rizikom zníženej gastrointestinálnej motility,
- hiátovou herniou/gastroezofágovým refluxom a/alebo u pacientov, ktorí súčasne užívajú lieky, ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť ezofagitídu (napr. bisfosfonáty),
- autonómnou neuropatiou.

Pacient má byť vyšetrený, aby sa vylúčila prítomnosť iných ochorení, prejavujúcich sa rovnakými príznakmi ako benígna hyperplázia prostaty.

Pred začatím liečby solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom sa majú vylúčiť iné príčiny častého močenia (zlyhávanie srdca alebo obličkové ochorenie). V prípade zistenia infekcie močovej sústavy je potrebné začať s vhodnou antibakteriálnou liečbou.

U pacientov s rizikovými faktormi, ako je syndróm dlhého QT intervalu v anamnéze a hypokaliémia, ktorí sú liečení solifenacínium-sukcinátom, bolo pozorované predĺženie QT intervalu a vznik Torsade de Pointes.

U niektorých pacientov liečených solifenacínium-sukcinátom a tamsulozínom bol hlásený výskyt angioedému s obštrukciou dýchacích ciest. Pri výskyte angioedému sa má používanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu ukončiť a liečba sa opätovne nemá začínať. Má byť použitá vhodná liečba a/alebo prijaté vhodné opatrenia.

Anafylaktické reakcie boli hlásené u niektorých pacientov liečených solifenacínium-sukcinátom. U pacientov, u ktorých sa vyskytnú anafylaktické reakcie, sa má ukončiť užívanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu a má sa začať s náležitou liečbou a/alebo sa majú prijať vhodné opatrenia.

Podobne ako v prípade užívania iných antagonistov alfa₁-adrenoreceptorov, môže dôjsť v jednotlivých prípadoch počas liečby tamsulozínom k poklesu krvného tlaku, čo v zriedkavých prípadoch môže vyvolať synkopu. Pacienti začínajúci terapiu solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom majú byť upozornení, aby si v prípade prvých prejavov ortostatickej hypotenzie (závrat, slabosť) sadli alebo ľahli až do vymiznutia príznakov.

U niektorých pacientov, ktorí sú alebo boli liečení tamsulozínium-chloridom bol počas operácie katarakty a glaukómu pozorovaný „peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky“ (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS, variant syndrómu malej zrenice). IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas a po operácii. Preto sa neodporúča začať liečbu solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom pacientov s plánovanou operáciou katarakty alebo glaukómu. Prerušenie liečby solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom 1-2 týždne pred operáciou katarakty alebo glaukómu sa považuje za prospešné, ale skutočný prínos ukončenia liečby nebol potvrdený. Počas predoperačného vyšetrenia pacienta má oftalmológ a chirurg, vykonávajúci operáciu katarakty alebo glaukómu vziať do úvahy to, či je alebo bol pacient liečený solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom, aby boli zabezpečené zodpovedajúce opatrenia na zvládnutie IFIS počas operácie.

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa má používať opatrne v kombinácii so stredne silnými a silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.5) a nemá sa používať v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4, napr. ketokonazolom u pacientov, ktorí sú fenotypovo slabí metabolizéri CYP2D6, alebo ktorí užívajú silné inhibítory CYP2D6, napr. paroxetín.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežná liečba inými liekmi s anticholinergickými vlastnosťami môže mať za následok výraznejší terapeutický účinok a nežiaduce účinky. Medzi ukončením liečby solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom a začatím užívania akejkoľvek anticholinergickej liečby sa má dodržať interval približne jeden týždeň. Terapeutický účinok solifenacínu sa môže znížiť pri súbežnom podávaní agonistov cholinergického receptora.

Interakcie s inhibítormi CYP3A4 a CYP2D6

Súbežné podávanie solifenacínu s ketokonazolom (silný inhibítor CYP3A4) (200 mg denne) viedlo k 1,4-násobnému zvýšeniu C_{max} a 2,0-násobnému zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) solifenacínu, zatiaľ čo ketokonazol v dávke 400 mg/deň viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu C_{max} a 2,8-násobnému zväčšeniu AUC solifenacínu.

Súbežné podávanie tamsulozínu s ketokonazolom v dávke 400 mg/deň viedlo k 2,2-násobnému zvýšeniu C_{max} a 2,8-násobnému zväčšeniu AUC tamsulozínu.

Keďže súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4, ako sú ketokonazol, ritonavir, nelfinavir a itraconazol môže viesť k zvýšenej expozícii solifenacínu aj tamsulozínu, solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa má používať opatrne v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4. Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa nemá podávať spolu so silnými inhibítormi CYP3A4 pacientom, ktorí sú zároveň fenotypovo slabí metabolizéri CYP2D6, alebo ktorí už užívajú silné inhibítory CYP2D6.

Súbežné podávanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu s verapamilom (stredne silný inhibítor CYP3A4) viedlo k približne 2,2-násobnému zvýšeniu C_{max} a zväčšeniu AUC tamsulozínu a približne 1,6-násobnému zvýšeniu C_{max} a zväčšeniu AUC solifenacínu. Solifenacínium-

sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa má používať opatrne v kombinácii so stredne silnými inhibítormi CYP3A4.

Súbežné podávanie tamsulozínu so slabým inhibítorom CYP3A4 cimetidínom (400 mg každých 6 hodín) viedlo k 1,44-násobnému zvýšeniu AUC tamsulozínu, zatiaľ čo hodnota C_{max} sa významne nezmenila. Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa môže užívať spolu so slabými inhibítormi CYP3A4.

Súbežné podávanie tamsulozínu so silným inhibítorom CYP2D6 paroxetínom (20 mg/deň) viedlo k 1,3-násobnému zvýšeniu C_{max} a 1,6-násobnému zvýšeniu AUC tamsulozínu. Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa môže užívať s inhibítormi CYP2D6.

Vplyv indukcie enzýmov na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu a tamsulozínu nebol skúmaný. Keďže solifenacín a tamsulozín sú metabolizované CYP3A4, existuje možnosť farmakokinetických interakcií s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín), ktoré môžu znížiť plazmatickú koncentráciu solifenacínu a tamsulozínu.

Dalšie interakcie

Nasledujúce tvrdenia vychádzajú z poznatkov dostupných pre jednotlivé liečivá.

Solifenacín

- Solifenacín môže znížiť účinok liekov, ktoré stimulujú motilitu gastrointestinálneho traktu, ako napr. metoklopramid a cisapridu.
- *In vitro* štúdie so solifenacínom preukázali, že solifenacín v terapeutických koncentráciách neinhibuje CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4. Preto sa interakcie medzi solifenacínom a liekmi metabolizovanými týmito CYP enzýmami nepredpokladajú.
- Užívanie solifenacínu neovplyvňovalo farmakokinetiku R-warfarínu alebo S-warfarínu ani ich účinok na protrombínový čas.
- Nebol preukázaný žiadny vplyv užívania solifenacínu na farmakokinetické vlastnosti digoxínu.

Tamsulozín

- Súbežné podávanie s inými antagonistami α_1 -adrenoreceptorov môže viesť k hypotenzívnym účinkom.
- *In vitro* nemajú ani diazepam, propranolol, trichlórmetiazid, chlórmasinón, amitriptylín, diklofenak, glibenklamid, simvastatín ani warfarín vplyv na zmeny voľnej frakcie tamsulozínu v ľudskej plazme. Rovnako nemá tamsulozín vplyv na zmeny voľnej frakcie diazepamu, propranololu, trichlórmetiazidu ani chlórmasinónu. Diklofenak a warfarín však môžu zvýšiť rýchlosť eliminácie tamsulozínu.
- Súbežné podávanie furosemidu spôsobuje pokles plazmatických hladín tamsulozínu, ale keďže hladiny zostávajú v normálnom intervale, súčasné užívanie je prípustné.
- *In vitro* štúdie s tamsulozínom preukázali, že v terapeutických koncentráciách tamsulozín neinhibuje CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4. Preto sa interakcie medzi tamsulozínom a liekmi metabolizovanými týmito CYP enzýmami nepredpokladajú.
- Pri súbežnom podávaní tamsulozínu s atenololom, enalaprilom alebo teofylínom neboli pozorované žiadne interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Vplyv solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu na fertilitu nebol stanovený. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne škodlivé účinky solifenacínu alebo tamsulozínu na fertilitu a včasný embryonálny vývoj (pozri časť 5.3).

Poruchy ejakulácie boli zaznamenané v krátkodobých a dlhodobých klinických skúšaníach s tamsulozínom. Po povolení uvedenia lieku na trh boli hlásené prípady poruchy ejakulácie, spätná ejakulácia a zlyhanie ejakulácie.

Gravidita a dojčenie

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid nie je indikovaný na použitie u žien.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyvoch solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacienti však majú byť informovaní o možnom výskyte závratov, rozmazaného videnia, únavy a menej často ospalivosti, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky*Súhrn profilu bezpečnosti*

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid môže spôsobovať anticholínergické nežiaduce účinky, obvykle miernej alebo strednej závažnosti. Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v priebehu klinických skúšaní pri vývoji kombinácie 6 mg solifenacínium-sukcinátu/0,4 mg tamsulozínium-chlorid patrili sucho v ústach (9,5 %), po ňom nasledovala obštipácia (3,2 %) a dyspepsia (vrátane abdominálnej bolesti; 2,4 %). Medzi ďalšie časté nežiaduce účinky patria závraty (vrátane vertiga; 1,4 %), rozmazané videnie (1,2 %), únava (1,2 %) a poruchy ejakulácie (vrátane retrográdnej ejakulácie; 1,5 %). Akútna retencia moču (0,3 %, menej častá) je najzávažnejší nežiaduci účinok lieku, ktorý bol pozorovaný počas liečby solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom počas klinických štúdií.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

V ďalej uvedenej tabuľke stĺpec „solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid frekvencia“ udáva nežiaduce účinky lieku, ktoré boli pozorované počas dvojito-zaslepených klinických skúšaní uskutočnených pri vývoji solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu (na základe hlásení o nežiaducich udalostiach súvisiacich s liečbou, ktoré boli hlásené najmenej dvomi pacientmi a vyskytli sa s vyššou frekvenciou než pri liečbe placebom v rámci dvojito-zaslepených skúšaní).

Stĺpce „solifenacín frekvencia“ a „tamsulozín frekvencia“ udávajú nežiaduce účinky lieku (adverse drug reactions, ADR) hlásené v minulosti pre jednotlivé liečivá, ktoré sa takisto môžu vyskytnúť pri užívaní solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu (niektoré z nich neboli počas klinického vývoja solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu pozorované).

Kategórie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov (SOC) /Preferovaný názov (PT)	Frekvencia ADR pozorovaných počas vývoja solifenacínium-sukcinátu/ tamsulozínium-chloridu	Frekvencia ADR pozorovaných u jednotlivých liečiv	
		Solifenacín 5 mg a 10 mg#	Tamsulozín 0,4 mg#
Infekcie a nákazy			
Infekcie močových ciest		Menej časté	
Cystitída		Menej časté	
Poruchy imunitného systému			
Anafylaktická reakcia		Neznáme*	
Poruchy metabolizmu a výživy			
Znížená chuť do jedla		Neznáme*	

Trieda orgánových systémov (SOC) /Preferovaný názov (PT)	Frekvencia ADR pozorovaných počas vývoja solifenacínium-sukcinátu/ tamsulozínium-chloridu	Frekvencia ADR pozorovaných u jednotlivých liečiv	
		Solifenacín 5 mg a 10 mg#	Tamsulozín 0,4 mg#
Hyperkaliémia		Neznáme*	
Psychické poruchy			
Halucinácie		Veľmi zriedkavé*	
Stav zmätenosti		Veľmi zriedkavé*	
Delírium		Neznáme*	
Poruchy nervového systému			
Závraty	Časté	Zriedkavé*	Časté
Somnolencia		Menej časté	
Poruchy chuti		Menej časté	
Bolesť hlavy		Zriedkavé*	Menej časté
Synkopa			Zriedkavé
Poruchy oka			
Rozmazané videnie	Časté	Časté	Neznáme*
Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS)			Neznáme**
Suché oči		Menej časté	
Glaukóm		Neznáme*	
Poruchy zraku			Neznáme*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Palpitácie		Neznáme*	Menej časté
Torsade de Pointes		Neznáme*	
Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme		Neznáme*	
Atriálna fibrilácia		Neznáme*	Neznáme*
Arytmia			Neznáme*
Tachykardia		Neznáme*	Neznáme*
Poruchy ciev			
Ortostatická hypotenzia			Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Rinitída			Menej časté
Sucho v nose		Menej časté	
Dušnosť			Neznáme*
Dysfónia		Neznáme*	
Epistaxa			Neznáme*
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Sucho v ústach	Časté	Veľmi časté	
Dyspepsia	Časté	Časté	
Zápcha	Časté	Časté	Menej časté
Nauzea		Časté	Menej časté
Bolesť brucha		Časté	
Gastroezofágový reflux		Menej časté	
Hnačka			Menej časté
Sucho v hrdle		Menej časté	
Vracanie		Zriedkavé*	Menej časté
Obštrukcia hrubého čreva		Zriedkavé	
Fekálna impakcia		Zriedkavé	

Trieda orgánových systémov (SOC) /Preferovaný názov (PT)	Frekvencia ADR pozorovaných počas vývoja solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu	Frekvencia ADR pozorovaných u jednotlivých liečiv	
		Solifenacín 5 mg a 10 mg#	Tamsulozín 0,4 mg#
Ileus		Neznáme*	
Abdominálny diskomfort		Neznáme*	
Poruchy pečene a žľazových ciest			
Porucha funkcie pečene		Neznáme*	
Abnormálne výsledky testov pečenej funkcie		Neznáme*	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Pruritus	Menej časté	Zriedkavé*	Menej časté
Suchá koža		Menej časté	
Vyrážka		Zriedkavé*	Menej časté
Urtikária		Veľmi zriedkavé*	Menej časté
Angioedém		Veľmi zriedkavé*	Zriedkavé
Stevensov-Johnsonov syndróm			Veľmi zriedkavé
Multiformný erytém		Veľmi zriedkavé*	Neznáme*
Exfoliatívna dermatitída		Neznáme*	Neznáme*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Svalová slabosť		Neznáme*	
Poruchy obličiek a močových ciest			
Retencia moču***	Menej časté	Zriedkavé	
Problémy pri močení		Menej časté	
Poruchy funkcie obličiek		Neznáme*	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Poruchy ejakulácie vrátane spätnej ejakulácie a zlyhanie ejakulácie	Časté		Časté
Priapizmus			Veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Únava	Časté	Menej časté	
Periférny edém		Menej časté	
Asténia			Menej časté

#: ADR solifenacínu a tamsulozínu zaradené do tejto tabuľky sú tie ADR (nežiaduce účinky), ktoré sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností obidvoch liečiv

*: z hlásení po uvedení lieku na trh. Pretože boli tieto príhody hlásené spontánne v rámci celosvetových skúseností po uvedení lieku na trh, frekvencia ich výskytu, vplyv solifenacínu alebo tamsulozínu a príčinná súvislosť sa nedajú spoľahlivo stanoviť.

**: z hlásení po uvedení lieku na trh, pozorované počas operácií katarakty a glaukómu.

***: pozri časť 4.4.

Dlhodobá bezpečnosť solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu

Profil nežiaducich účinkov pozorovaný pri 1-ročnej liečbe bol podobný tomu, ktorý bol pozorovaný v 12-týždňových skúšaníach. Kombinácia solifenacínium-sukcinátu a tamsulozínium-chloridu je dobre tolerovaná a s dlhodobým užívaním neboli spojené žiadne špecifické nežiaduce účinky.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Pre retenciu moču pozri časť 4.4.

Starší ľudia

Terapeutickou indikáciou pre užívanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu sú stredne závažné až závažné symptómy poruchy retencie moču (urgencia, zvýšená frekvencia močenia) a symptómy poruchy vyprázdňovania moču súvisiace s BPH, postihujúce starších mužov. Klinický vývoj solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu sa uskutočnil u pacientov vo veku 45 až 91 rokov s priemerným vekom 65 rokov. Nežiaduce účinky v staršej populácii boli podobné ako v mladšej populácii pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predávkovanie solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom môže potenciálne viesť k závažným anticholínergickým účinkom a akútnej hypotenzii. Najvyššia dávka užitá náhodne počas klinickej štúdie predstavovala 126 mg solifenacínium-sukcinátu a 5,6 mg tamsulozínium-chloridu. Táto dávka bola dobre tolerovaná, v priebehu 16 dní bol ako jediný nežiaduci účinok hlásená mierna suchosť v ústach.

Liečba

V prípade predávkovania solifenacínom a tamsulozínom má byť pacient liečený aktívnym uhlím. Vhodný je výplach žalúdka, ak sa vykoná do 1 hodiny od predávkovania, ale nemá sa vyvolávať vracanie.

Tak ako pri ostatných anticholínergikách, sa príznaky z predávkovania solifenacínom môžu liečiť nasledovne:

- Závažné centrálné anticholínergické účinky ako sú halucinácie alebo výrazná excitácia: liečba fyzostigmínom alebo karbacholom.
- Kŕče alebo výrazná excitácia: liečba benzodiazepínmi.
- Respiračná nedostatočnosť: liečba umelou ventiláciou.
- Tachykardia: v prípade potreby symptomatická liečba. Beta-blokátory sa majú používať opatrne, keďže súčasné predávkovanie tamsulozínom môže potenciálne spôsobiť závažnú hypotenziu.
- Retencia moču: liečba katetrizáciou močového mechúra.

Tak ako pri ostatných anticholínergikách, sa má v prípade predávkovania venovať zvláštna pozornosť pacientom so známym rizikom predĺženia QT intervalu (t.j. hypokaliémia, bradykardia a súčasné užívanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval) a pacientom s ochorením srdca v anamnéze (t.j. ischemia myokardu, arytmia, kongestívne zlyhávanie srdca).

Akútna hypotenzia, ktorá sa môže vyskytnúť po predávkovaní tamsulozínom, sa má liečiť symptomaticky. Keďže tamsulozín je vo vysokej miere viazaný na plazmatické proteíny, účinnosť hemodialýzy je nepravdepodobná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty alfa-adrenergických receptorov
ATC kód: G04CA53

Mechanizmus účinku

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid je tableta s fixnou kombináciou dávky obsahujúca dve liečivá, solifenacín a tamsulozín. Tieto liečivá účinkujú nezávisle a komplementárnym mechanizmom účinku pri liečbe príznakov dolných močových ciest (*lower urinary tract symptoms*, LUTS) súvisiacich s BPH a s príznakmi poruchy retencie moču.

Solifenacín je kompetitívny a selektívny antagonist muskarínových receptorov a nemá nijakú významnú afinitu k rôznym iným testovaným receptorom, enzýmom a iónovým kanálom. Solifenacín má najvyššiu afinitu k muskarínovým M₃ receptorom, potom k muskarínovým receptorom M₁ a M₂.

Tamsulozín je antagonist alfa₁-adrenoreceptora (AR). Selektívne a kompetitívne sa viaže na postsynaptické alfa₁-AR, obzvlášť na podtypy alfa_{1A} a alfa_{1D} a je silným antagonistom v tkanivách dolného močového traktu.

Farmakodynamické účinky

STILIAD tablety obsahujú dve liečivá s nezávislými a komplementárnymi účinkami na LUTS súvisiacich s BPH s príznakmi poruchy retencie moču:

- Solifenacín zlepšuje funkčné problémy, ktoré vyplývajú z poruchy retencie moču súvisiace s non-neurogénne uvoľneným acetylcholínom, aktivujúcim M₃ receptory v močovom mechúre. Non-neurogénne uvoľnený acetylcholín zvyšuje citlivosť senzorickej funkcie urotelu a prejavuje sa urgenciou a častým močením.
- Tamsulozín zlepšuje príznaky súvisiace s vyprázdňovaním moču (zvyšuje maximálnu rýchlosť prietoku moču) tak, že zmiernuje obštrukciu uvoľnením hladkého svalstva v prostate, hrdle močového mechúra a močovej rúre. Tým zlepšuje tiež príznaky poruchy retencie moču.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť bola preukázaná v pivotnom klinickom skúšaní fázy 3 u pacientov s LUTS súvisiacich s BPH s vyprázdňovacími (obštrukčnými) príznakmi a prítomnosťou príznakov porúch retencie (iritačných príznakov) minimálne na tejto úrovni: ≥ 8 močení/24 hodín a ≥ 2 epizódy urgencie/24 hodín.

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid preukázal oproti placebo štatisticky významné zlepšenie od začiatku po skončení klinickej štúdie v dvoch primárnych cieľových ukazovateľoch, a to celkovom medzinárodnom skóre prostatických symptómov (International Prostate Symptom Score, IPSS) a celkovom skóre urgencie a frekvencie močenia (*Total Urgency and Frequency Score*, TUFS), a tiež v sekundárnych cieľových ukazovateľoch: urgencia, frekvencia močenia, priemerný vymočený objem (na jedno močenie), noktúria, IPSS subskóre močenia, IPSS subskóre retencie moču, IPSS kvality života (QoL), skóre obtiaží pri hyperaktívnom močovom mechúri (*Overactive Bladder questionnaire Bother score*, OAB-q) a skóre kvality života súvisiacej so zdravím pri hyperaktívnom močovom mechúri (*Health Related Quality of Life*, OAB-q HRQoL), vrátane všetkých subskóre (zvládanie choroby, obavy, spánok, sociálne aspekty).

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid preukázal výraznejšie zlepšenie pri porovnaní s tamsulozínom OCAS v celkovom skóre urgencie a frekvencie močenia (TUFS), a tiež vo frekvencii močenia, priemernom vymočenom objeme (na jedno močenie) a IPSS subskóre retencie moču. To bolo sprevádzané významným zlepšením v IPSS QoL a OAB-Q HRQoL celkovom skóre vrátane všetkých subskóre. Okrem toho, tak ako sa predpokladalo, bol solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid non-inferiórny (nebol horší) v celkovom IPSS skóre voči tamsulozínu OCAS ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid

Nižšie uvedené údaje poskytujú farmakokinetické parametre po viacnásobnom užití solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu.

Štúdia relatívnej biologickej dostupnosti po viacerých dávkach preukázala, že podávanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu vedie k porovnateľnej expozícii ako súčasné podávanie rovnakej dávky jednotlivých tabliet solifenacínu a tamsulozínu OCAS.

Absorpcia

Po viacnásobnom podaní solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu kolísal $t_{\max}$ solifenacínu medzi 4,27 a 4,76 hodinami v rozličných skúšaních; $t_{\max}$ tamsulozínu kolísal medzi 3,47 a 5,65 hodinami. Zodpovedajúce hodnoty $C_{\max}$ solifenacínu sa pohybovali medzi 26,5 ng/ml a 32,0 ng/ml, kým hodnoty $C_{\max}$ tamsulozínu sa pohybovali medzi 6,56 ng/ml a 13,3 ng/ml. Hodnoty AUC solifenacínu sa pohybovali medzi 528 ng.h/ml a 601 ng.h/ml a u tamsulozínu medzi 97,1 ng.h/ml a 222 ng.h/ml. Absolútna biologická dostupnosť solifenacínu je približne 90 %, zatiaľ čo absorpcia tamsulozínu je podľa odhadu 70 % až 79 %.

Pre solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid bola uskutočnená štúdia účinku jedla po podaní jednorazovej dávky nalačno, po nízkokalorických raňajkách s nízkym obsahom tukov a po vysokokalorických raňajkách s vysokým obsahom tukov. Po vysokokalorických raňajkách s vysokým obsahom tukov bolo pozorované 54 % zvýšenie $C_{\max}$ tamsulozínovej zložky solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu oproti stavu nalačno, kým AUC sa zväčšila o 33 %. Nízkokalorické raňajky s nízkym obsahom tukov neovplyvnili farmakokinetické vlastnosti tamsulozínu. Farmakokinetické vlastnosti solifenacínovej zložky neboli ovplyvnené ani nízkokalorickými raňajkami s nízkym obsahom tukov ani vysokokalorickými raňajkami s vysokým obsahom tukov. Súčasné podávanie solifenacínu a tamsulozínu OCAS viedlo k 1,19-násobnému zvýšeniu $C_{\max}$ a 1,24-násobnému zväčšeniu AUC tamsulozínu v porovnaní s AUC pri podávaní tabliet tamsulozínu OCAS samotného. Nebol zaznamenaný žiadny vplyv tamsulozínu na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu.

Eliminácia

Po jednorazovom podaní solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu sa biologický polčas $t_{1/2}$ solifenacínu pohyboval medzi 49,5 hodinami až 53,0 hodinami a pri tamsulozíne medzi 12,8 hodinami a 14,0 hodinami.

Podanie opakovaných dávok verapamilu 240 mg raz denne súčasne so solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom viedlo k 60 % zvýšeniu $C_{\max}$ a 63 % zväčšeniu AUC solifenacínu, kým $C_{\max}$ tamsulozínu sa zvýšila o 115 % a AUC sa zväčšila o 122 %. Zmeny $C_{\max}$ a AUC sa nepovažujú za klinicky významné.

Údaje z populačnej farmakokinetickej analýzy skúšania fázy 3 ukázali, že intraindividuálna variabilita vo farmakokinetických vlastnostiach tamsulozínu súvisela s rozdielmi vo veku, výške a plazmatických koncentráciách α_1 -kyslého glykoproteínu. Zvýšenie veku a α_1 -kyslého glykoproteínu boli spojené so zväčšením AUC, kým zvýšenie výšky bolo spojené so zmenšením AUC. Tie isté faktory viedli k podobným zmenám vo farmakokinetických vlastnostiach solifenacínu. Okrem toho, vzostup gamma-glutamyl-transpeptidáz bol spojený s väčšími hodnotami AUC. Tieto zmeny AUC sa nepovažujú za klinicky významné.

Farmakokinetické vlastnosti solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu sú doplnené údajmi dostupnými pre jednotlivé liečivá vo forme samostatných liekov:

Solifenacín

Absorpcia

Pre tablety solifenacínu platí, že $t_{\max}$ je nezávislý od dávky a je dosiahnutý za 3 až 8 hodín po viacnásobnom užití dávky. $C_{\max}$ a AUC sa zväčšuje proporcionálne s dávkou v rozpätí 5 až 40 mg. Absolútna biologická dostupnosť je približne 90 %.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem solifenacínu po intravenóznom podaní je približne 600 l. Približne 98 % solifenacínu sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na α_1 -kyslý glykoproteín.

Biotransformácia

Solifenacín má nízky efekt prvého prechodu pečeňou, metabolizuje sa pomaly. Solifenacín sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, primárne prostredníctvom CYP3A4. Existujú však aj alternatívne metabolické cesty, ktoré sa môžu podieľať na metabolizme solifenacínu. Systémový klírens solifenacínu je približne 9,5 l/h. Po perorálnom užití boli v plazme okrem solifenacínu identifikované jeden farmakologicky aktívny (4*R*-hydroxysolifenacín) a tri inaktívne metabolity (*N*-glukuronid, *N*-oxid a 4*R*-hydroxy-*N*-oxid solifenacínu).

Eliminácia

Po jednorazovom podaní 10 mg [¹⁴C-značeného]-solifenacínu bolo v priebehu 26 dní v moči detegovaných 70 % rádioaktivity a v stolici 23 %. V moči približne 11 % rádioaktivity predstavovalo nezmenené liečivo; 18 % metabolit *N*-oxid, 9 % metabolit 4*R*-hydroxyl-*N*-oxid a 8 % metabolit 4*R*-hydroxyl (aktívny metabolit).

Tamsulozín

Absorpcia

Pre tamsulozín OCAS sa po opakovanom užití dávky 0,4 mg/deň dosiahne $t_{\max}$ za 4 až 6 hodín. $C_{\max}$ a AUC sa zväčšuje proporcionálne s dávkou v rozmedzí 0,4 a 1,2 mg. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť je približne 57 %.

Distribúcia

Distribučný objem tamsulozínu po intravenóznom podaní je asi 16 l. Približne 99 % tamsulozínu sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na α_1 -kyslý glykoproteín.

Biotransformácia

Tamsulozín má nízky efekt prvého prechodu pečeňou, metabolizuje sa pomaly. Tamsulozín sa výrazne metabolizuje v pečeni, primárne prostredníctvom CYP3A4 a CYP2D6. Systémový klírens tamsulozínu je približne 2,9 l/h. Väčšina tamsulozínu je v plazme prítomná vo forme nezmeneného liečiva. Žiadny z metabolitov nebol aktívnejší ako pôvodné liečivo.

Eliminácia

Po jednorazovom podaní 0,2 mg [¹⁴C-značeného]-tamsulozínu bolo po týždni v moči detegovaných 76 % rádioaktivity a v stolici 21 %. V moči sa približne 9 % rádioaktivity zistilo vo forme nezmeneného tamsulozínu; asi 16 % ako sulfát o-deetylovaného tamsulozínu a 8 % ako kyselina o-etoxifyenoxyoctová.

Charakteristika osobitných skupín pacientov

Starší ľudia

V klinických farmakologických a biofarmaceutických skúšaniach sa vek subjektov pohyboval medzi 19 a 79 rokmi. Po podaní solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu boli najvyššie priemerné expozičné hodnoty zistené u starších subjektov, hoci sa tieto takmer úplne prekrývali s individuálnymi hodnotami zistenými u mladších subjektov. Toto bolo potvrdené údajmi z populačnej farmakokinetickej analýzy skúšania fázy 2 a 3. Starší pacienti môžu užívať solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid.

Porucha funkcie obličiek

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid môžu užívať pacienti s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale má sa používať opatrne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Farmakokinetické vlastnosti solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chloridu neboli skúmané u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Nasledujúce tvrdenia, týkajúce sa poruchy funkcie obličiek, vychádzajú z poznatkov dostupných pre jednotlivé zložky lieku.

Solifenacín

Hodnoty AUC a $C_{\max}$ solifenacínu u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa signifikantne neodlišovali od hodnôt u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) bola expozícia solifenacínu významne vyššia než u kontrolnej skupiny so vzostupom $C_{\max}$ o približne 30 %, AUC o viac než 100 % a $t_{1/2}$ o viac než 60 %. Štatisticky signifikantný vzťah bol pozorovaný medzi klírensom kreatinínu a klírensom solifenacínu.

Farmakokinetické vlastnosti u hemodialyzovaných pacientov neboli predmetom skúmania.

Tamsulozín

Farmakokinetické vlastnosti tamsulozínu boli porovnané u 6 subjektov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($30 \leq \text{CrCl} < 70$ ml/min/1,73 m²) alebo ťažkou (< 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek a 6 zdravých subjektov ($\text{CrCl} > 90$ mL/min/1,73 m²). Zatiaľ čo bola pozorovaná zmena celkovej plazmatickej koncentrácie tamsulozínu, ako výsledok zmenenej väzby na α_1 -kyslý glykoproteín, voľná (aktívna) koncentrácia tamsulozínium-chloridu ako aj vnútorný klírens zostali relatívne konštantné. Pacienti s obličkovým ochorením v koncovom štádiu ($\text{CrCl} < 10$ ml/min/1,73 m²) neboli predmetom skúmania.

Porucha funkcie pečene

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid môžu užívať pacienti s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, avšak je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Farmakokinetické vlastnosti solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu neboli skúmané u pacientov s poruchou funkcie pečene. Nasledujúce tvrdenia, týkajúce sa poruchy funkcie pečene, vychádzajú z poznatkov dostupných pre jednotlivé zložky lieku.

Solifenacín

U pacientov so stredne ťažkou poruchou pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) nebola $C_{\max}$ ovplyvnená, AUC sa zväčšila o 60 % a $t_{1/2}$ sa zdvojnásobil. Farmakokinetické vlastnosti solifenacínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neboli predmetom skúmania.

Tamsulozín

Farmakokinetické vlastnosti tamsulozínu boli porovnané u 8 subjektov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) a 8 zdravých subjektov. Zatiaľ čo bola pozorovaná zmena celkovej plazmatickej koncentrácie tamsulozínu ako výsledok zmenenej väzby na α_1 -kyslý glykoproteín, voľná (aktívna) koncentrácia tamsulozínu sa signifikantne nezmenila a došlo len k miernej (32 %) zmene vnútorného klírensu neviazaného tamsulozínu. Tamsulozín nebol predmetom skúmania u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

So solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom neboli uskutočnené žiadne predklinické skúšania. Solifenacín a tamsulozín boli rozsiahle hodnotené samostatne v testoch toxicity na zvieratách a zistenia boli zhodné so známymi farmakologickými účinkami. Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, fertility, embryofetálneho vývinu, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí a nevyvolávajú obavu z potenciovania alebo synergizmu nežiaducich účinkov pri kombinovaní solifenacínu a tamsulozínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Vrstva s tamsulozínom – vrstva s riadeným uvoľňovaním
mikrokryštalická celulóza

makrogol vysokomolekulárny
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

Vrstva so solifenacínom – vrstva s okamžitým uvoľňovaním

hydrogenfosforečnan vápenatý
mikrokryštalická celulóza, silicifikovaná
hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná
stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza
makrogol
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PA/hliník/PVC/hliníkový blister vo vonkajšej škatuľke obsahujúci 30, 90 alebo 100 tabliet.
PA/hliník/PVC/hliníkový blister s jednotlivými dávkami vo vonkajšej škatuľke obsahujúci 30 x 1,
90 x 1 alebo 100 x 1 tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

77/0263/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. októbra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025