

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Solifenacín/Tamsulozín Belupo
6 mg/0,4 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne závažných až závažných príznakov poruchy uskladňovania moču (urgencia, zvýšená frekvencia močenia) a príznakov poruchy vyprázdňovania moču súvisiacich s benígnou hyperpláziou prostaty (BPH) u mužov, ktorí nedostatočne odpovedajú na liečbu monoterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí muži, vrátane starších pacientov

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

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). Liek Solifenacín/Tamsulozín Belupo 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 maximálna denná dávka u týchto pacientov je jedna tableta lieku Solifenacín/Tamsulozín Belupo (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). Liek Solifenacín/Tamsulozín Belupo 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 maximálna denná dávka u týchto pacientov je jedna tableta lieku Solifenacín/Tamsulozín Belupo

(6 mg/0,4 mg). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) je užívanie lieku Solifenacín/Tamsulozín Belupo kontraindikované (pozri časť 4.3).

Stredne silné a silné inhibítory cytochrómu P450 3A4

Maximálna denná dávka lieku Solifenacín/Tamsulozín Belupo má byť obmedzená na jednu tabletu (6 mg/0,4 mg). Liek Solifenacín/Tamsulozín Belupo je potrebné podávať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov, ktorí sú súbežne liečení stredne silnými a silnými inhibítormi CYP3A4, napr. verapamilom, ketokonazolom, ritonavírom, nelfinavirom, itraconazolom (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadna relevantná indikácia na užívanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu u detí a dospievajúcich.

4.3 Kontraindikácie

- Pacienti s precitlivosťou na liečivo (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. ketokonazolom (pozri časť 4.5),
- pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí sú zároveň liečení silným inhibítorom CYP3A4, napr. ketokonazolom (pozri časť 4.5),
- pacienti so závažnými gastrointestinálnymi ochoreniami (vrátane toxického megakólonu), myasténiou gravis alebo glaukómom s ostrým 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 liek Solifenacín/Tamsulozín Belupo u pacientov:

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

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

Pred začatím liečby liekom Solifenacín/Tamsulozín Belupo sa majú u pacientov vylúčiť iné príčiny častého močenia (zlyhávanie srdca alebo ochorenie obličiek). V prípade zistenia infekcie močovej sústavy je potrebné začať s vhodnou antibakteriálnou liečbou.

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

U niektorých pacientov liečených solifenacínium-sukcinátom a tamsulozínom bol hlásený výskyt angioedému s obštrukciou dýchacích ciest. Pri výskyte angioedému sa má užívanie lieku Solifenacín/Tamsulozín Belupo ukončiť a liečba sa nemá opätovne začínať. Má sa použiť vhodná liečba a/alebo majú byť 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 lieku Solifenacín/Tamsulozín Belupo a má sa začať s vhodnou 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 liečbu liekom Solifenacín/Tamsulozín Belupo 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 liečení alebo boli liečení tamsulozíniom-chloridom, bol počas operácie katarakty a glaukómu pozorovaný „peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky“ (IFIS, variant syndrómu malej zrenice). IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas operácie a po operácii. Preto sa neodporúča začať liečbu liekom Solifenacín/Tamsulozín Belupo u pacientov s plánovanou operáciou katarakty alebo glaukómu. Prerušenie liečby liekom Solifenacín/Tamsulozín Belupo 1 – 2 týždne pred operáciou katarakty alebo glaukómu sa považuje za prospešné, ale skutočný prínos ukončenia liečby nebol potvrdený. Počas predoperačného vyšetrenia pacienta majú chirurgovia a tím očných lekárov vziať do úvahy, či pacient indikovaný na operáciu katarakty alebo glaukómu je liečený alebo bol liečený liekom Solifenacín/Tamsulozín Belupo, aby boli zabezpečené zodpovedajúce opatrenia na zvládnutie IFIS počas operácie.

Solifenacín/Tamsulozín Belupo sa má používať s opatrnosťou 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 majú fenotyp pomalého metabolizátora 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 liekom Solifenacín/Tamsulozín Belupo a prechodom na inú anticholinergickú liečbu sa má urobiť prestávka približne jeden týždeň. Terapeutický účinok solifenacínu sa môže znížiť pri súbežnom podávaní agonistov cholinergného 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, neflavinir a itraconazol, môže viesť k zvýšenej expozícii solifenacínu aj tamsulozínu, Solifenacín/Tamsulozín Belupo sa má používať s opatrnosťou v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4. Solifenacín/Tamsulozín Belupo sa nemá podávať spolu so silnými inhibítormi CYP3A4 pacientom, ktorí majú fenotyp pomalého metabolizátora CYP2D6, alebo ktorí už užívajú silné inhibítory CYP2D6.

Súbežné podávanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozíniom-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. Solifenacín/Tamsulozín Belupo sa má užívať s opatrnosťou 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 zväčšeniu AUC tamsulozínu, zatiaľ čo hodnota c_{max} sa významne nezmenila. Solifenacín/Tamsulozín Belupo 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 zväčšeniu AUC tamsulozínu.

Solifenacín/Tamsulozín Belupo sa môže užívať s inhibítormi CYP2D6.

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

Ďalšie 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 ani 3A4. Preto sa interakcie medzi solifenacínom a liekmi metabolizovanými týmito CYP enzýmami nepredpokladajú.
- Užívanie solifenacínu neovplyvnilo farmakokinetiku R-warfarínu alebo S-warfarínu ani ich účinok na protrombínový čas.
- Užívanie solifenacínu nepreukázalo žiadny vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

Tamsulozín

- Súbežné podávanie s inými antagonistami alfa₁-adrenoreceptorov môže viesť k hypotenzívnym účinkom.
- Diazepam, propranolol, trichlórmetiazid, chlórmasinón, amitriptylín, diklofenak, glibenklamid, simvastatín ani warfarín nemajú v *in vitro* podmienkach vplyv na voľnú frakciu tamsulozínu v ľudskej plazme. Rovnako ani tamsulozín nemá vplyv na voľnú frakciu diazepam, propranololu, trichlórmetiazidu ani chlórmasinónu. Diklofenak a warfarín však môžu zvýšiť rýchlosť eliminácie tamsulozínu.
- Súbežné podávanie s furosemidom spôsobuje pokles plazmatických hladín tamsulozínu, ale keďže hladiny zostávajú v normálnom rozsahu, súbežné užívanie je možné.
- *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 liečivami 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 vývin (pozri časť 5.3).

Poruchy ejakulácie boli pozorované v krátkodobých a dlhodobých klinických štúdiách s tamsulozínom. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady poruchy ejakulácie, spätnej ejakulácie a zlyhania ejakulácie.

Gravidita a dojčenie

Solifenacín/Tamsulozín Belupo nie je indikovaný ženám.

4.7 Ovplyvnenie 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 bezpečnostného profilu

Solifenacín/Tamsulozín Belupo môže spôsobovať anticholinergické nežiaduce účinky, zvyčajne miernej až strednej závažnosti. Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v priebehu klinických štúdií pri vývoji kombinácie 6 mg solifenacínium-sukcinátu/0,4 mg tamsulozínium-chloridu patrili sucho v ústach (9,5 %), po ňom nasledovala obštipácia (3,2 %) a dyspepsia (vrátane abdominálnej bolesti; 2,4 %). Medzi ďalšie 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 časté) je najzávažnejší nežiaduci účinok lieku, ktorý bol pozorovaný v priebehu liečby solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom počas klinických skúšaní.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke udáva stĺpec „frekvencia solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid“ nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované počas dvojito zaslepených klinických štúdií uskutočnených počas vývoja kombinácie 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 ako pri liečbe placebom v rámci dvojito zaslepených štúdií).

Stĺpce „frekvencia solifenacínu“ a „frekvencia tamsulozínu“ udávajú nežiaduce účinky lieku (NÚ) hlásené v minulosti pre jednotlivé zložky, ktoré sa takisto môžu vyskytnúť pri užívaní lieku Solifenacín/Tamsulozín Belupo (niektoré z nich neboli počas klinického vývoja kombinácie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu pozorované).

Frekvencie 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/ Preferovaný termín	Frekvencia NÚ pozorovaných počas vývoja kombinácie solifenacínium-sukcinátu /tamsulozínium-chloridu	Frekvencia NÚ pozorovaných pri jednotlivých liečivách	
		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 *	
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

Trieda orgánových systémov/ Preferovaný termín	Frekvencia NÚ pozorovaných počas vývoja kombinácie solifenacínium-sukcinátu /tamsulozínium-chloridu	Frekvencia NÚ pozorovaných pri jednotlivých liečivách	
		solifenacín 5 mg a 10 mg#	tamsulozín 0,4 mg#
Poruchy oka			
Rozmazané videnie	Časté	Časté	Neznáme *
Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS)			Neznáme **
Suché oči		Menej časté	
Glaukóm		Neznáme *	
Porucha videnia			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	
Dýchavičnosť			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	
Gastroezofageálny reflux		Menej časté	
Hnačka			Menej časté
Sucho v hrdle		Menej časté	
Vracanie		Zriedkavé*	Menej časté
Obštrukcia hrubého čreva		Zriedkavé	
Impakcia stolice		Zriedkavé	
Ileus		Neznáme *	
Žalúdočné ťažkosti		Neznáme *	
Poruchy pečene a žľazových ciest			
Porucha funkcie pečene		Neznáme *	
Abnormálne výsledky testov pečeňových funkcií		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

Trieda orgánových systémov/ Preferovaný termín	Frekvencia NÚ pozorovaných počas vývoja kombinácie solifenacínium- sukcinátu /tamsulozínium- chloridu	Frekvencia NÚ pozorovaných pri jednotlivých liečivách	
		solifenacín 5 mg a 10 mg#	tamsulozín 0,4 mg#
Stevensov-Johnsonov syndróm			Veľmi zriedkavé
Multiformný erytém		Veľmi zriedkavé*	Neznáme *
Exfoliatívna dermatitída		Neznáme *	Neznáme *
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivových tkanív			
Svalová slabosť		Neznáme *	
Poruchy obličiek a močových ciest			
Retencia moču***	Menej časté	Zriedkavé	
Ťažkosti pri močení		Menej časté	
Porucha funkcie obličiek		Neznáme *	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Poruchy ejakulácie vrátane spätnej ejakulácie a zlyhania ejakulácie	Časté		Časté
Priapizmus			Veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Únava	Časté	Menej časté	
Periférny edém		Menej časté	
Asténia			Menej časté

#: NÚ solifenacínu a tamsulozínu uvedené v tejto tabuľke sú NÚ (nežiaduce účinky), ktoré sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností obidvoch liečiv.

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

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

***: pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

Dlhodobá bezpečnosť solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu

Profil nežiaducich účinkov pozorovaný počas 1-ročnej liečby bol podobný tomu, ktorý bol pozorovaný v 12-týždňových klinických štúdiách. Kombinácia solifenacínium-sukcinátu/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 pacienti

Terapeutická indikácia lieku Solifenacín/Tamsulozín Belupo, stredne závažné až závažné príznaky poruchy uskladňovania moču (urgencia, zvýšená frekvencia močenia) a príznaky poruchy vyprázdňovania moču súvisiace s BPH, je ochorenie postihujúce starších mužov. Klinický vývoj kombinácie solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid 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 kombináciou solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid môže potenciálne viesť k závažným anticholinergickým 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 bola ako jediný nežiaduci účinok hlásená mierna suchosť v ústach.

Liečba

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

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

- Závažné centrálné anticholinergické účinky ako sú halucinácie alebo výrazná excitácia: liečiť fyzostigmínom alebo karbacholom.
- Kŕče alebo výrazná excitácia: liečiť benzodiazepínmi.
- Respiračná nedostatočnosť: liečiť umelou pľúcnou ventiláciou.
- Tachykardia: v prípade potreby liečiť symptomaticky. Beta-blokátory sa majú používať s opatrnosťou, keďže súbežné predávkovanie tamsulozínom môže potenciálne spôsobiť závažnú hypotenziu.
- Retencia moču: liečiť cievkovaním močového mechúra.

Tak ako pri ostatných antimuskarinikách, v prípade predávkovania sa má venovať zvláštna pozornosť pacientom so známym rizikom predĺženia QT intervalu (t.j. hypokaliémia, bradykardia a súbežné 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 bielkoviny, účinnosť hemodialýzy je nepravdepodobná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisti alfa-adrenergických receptorov

ATC kód: G04CA53

Mechanizmus účinku

Solifenacín/Tamsulozín Belupo je tableta s fixnou kombináciou obsahujúcou dve liečivá, solifenacín a tamsulozín. Tieto liečivá majú nezávislé a vzájomne sa doplnujúce mechanizmy účinkov pri liečbe príznakov dolných močových ciest (lower urinary tract symptoms, LUTS) súvisiacich s BPH, s príznakmi poruchy uskladňovania moču.

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

Tamsulozín je antagonista 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 dolných močových ciest.

Farmakodynamické účinky

Tablety Solifenacín/Tamsulozín Belupo obsahujú dve liečivá s nezávislými a vzájomne sa dopĺňajúcimi účinkami na LUTS spojenými s BPH, s príznakmi poruchy uskladňovania moču:

- Solifenacín zlepšuje funkčné problémy poruchy uskladňovania moču, ktoré súvisia s non-neurogénne uvoľneným acetylcholínom, aktivujúcim receptory M_3 v močovom mechúre. Non-neurogénne uvoľnený acetylcholín zvyšuje citlivosť senzorickej funkcie urotelu a prejavuje sa urgenciou a častým močením.
- Tamsulozín zlepšuje príznaky vyprázdňovania moču (zvyšuje maximálnu rýchlosť prietoku moču) tak, že zmiernuje obštrukciu uvoľnením hladkého svalstva v prostate, hrdle močového mechúra a močovej rúre. Taktiež zlepšuje príznaky poruchy uskladňovania moču.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť bola preukázaná v pivotnej štúdii fázy 3 u pacientov s LUTS spojených s BPH s vyprázdňovacími (obštrukčnými) príznakmi a prítomnosťou uskladňovacích (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 východiskového stavu po ukončení klinickej štúdie v dvoch hlavných sledovaných 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 ukazovateľoch: urgencia, frekvencia močenia, priemerný vymočený objem (na jedno močenie), noktúria, IPSS subskóre močenia, IPSS subskóre uskladňovania, IPSS kvality života (QoL), skóre miery obťažovania OAB (OAB-q Bother score) a skóre kvality života súvisiacej so zdravím (OAB-q HRQoL) vrátane všetkých subskóre (zvládanie choroby, obavy, spánok, sociálne aspekty).

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid preukázal výraznejšie zlepšenie v porovnaní s tamsulozínom OCAS v celkovom skóre urgencie a frekvencie močenia, a tiež vo frekvencii močenia, priemernom vymočenom objeme (na jedno močenie) a IPSS subskóre uskladňovania. To bolo sprevádzané významným zlepšením v IPSS QoL a OAB-Q HRQoL celkovom skóre vrátane všetkých subskóre.

Okrem toho, tak ako sa predpokladalo solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid bol neinferitný (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 opakovanom podávaní solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu.

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

Absorpcia

Po opakovanom podaní solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu kolísal t_{max} solifenacínu medzi 4,27 a 4,76 hodinami v rôznych štúdiách; 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 tamsulozínu sa podľa odhadu absorbuje 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 nízkokalorickými raňajkami s nízkym obsahom tukov, ani vysokokalorickými raňajkami s vysokým obsahom tukov. Súbežné podávanie solifenacínu a tamsulozínu OCAS viedlo k 1,19-násobnému zvýšeniu $c_{\max}$ a 1,24-násobnému zväčšeniu AUC tamsulozínu v porovnaní s podávaním samostatných tabliet tamsulozínu OCAS. 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 tamsulozine medzi 12,8 hodinami a 14,0 hodinami.

Podanie opakovaných dávok verapamilu 240 mg raz denne súbežne 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 štúdie fázy 3 ukázali, že interpersonálna variabilita vo farmakokinetických vlastnostiach tamsulozínu súvisela s rozdielmi vo veku, telesnej výške a plazmatických koncentráciách α_1 -kyslého glykoproteínu. Vyšší vek a α_1 -kyslý glykoproteín boli spojené so zväčšením AUC, kým väčšia výška bola spojená so zmenšením AUC. Tie isté faktory viedli k podobným zmenám vo farmakokinetických vlastnostiach solifenacínu. Okrem toho, zvýšenie gama-glutamyl-transpeptidázy bolo spojené s väčšími hodnotami AUC. Tieto zmeny AUC sa nepovažujú za klinicky významné.

Informácie o jednotlivých liečivách používaných ako samostatné lieky dopĺňajú farmakokinetické vlastnosti solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu:

Solifenacín

Absorpcia

Pre tablety s obsahom solifenacínu platí, že $t_{\max}$ je nezávislý od dávky a je dosiahnutý za 3 až 8 hodín po opakovanom užití dávky. AUC a $c_{\max}$ sa zväčšuje úmerne s dávkou v rozmedzí 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 (4R-hydroxysolifenacín) a tri inaktívne metabolity (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxy-N-oxid solifenacínu).

Eliminácia

Po jednorazovom podaní 10 mg [^{14}C -značeného]-solifenacínu bolo v priebehu 26 dní detegovaných 70 % rádioaktivity v moči a 23 % v stolici. V moči približne 11 % rádioaktivity predstavovalo nezmenené liečivo; 18 % metabolit N-oxid, 9 % metabolit 4R-hydroxyl-N-oxid a 8 % metabolit 4R-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. AUC a $c_{\max}$ sa zväčšuje úmerne s dávkou v rozmedzí 0,4 až 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 [^{14}C -značeného]-tamsulozínu bolo po týždni detegovaných 76 % rádioaktivity v moči a 21 % v stolici. V moči sa približne 9 % rádioaktivity objaví vo forme nezmeneného tamsulozínu; asi 16 % ako síran o-deetylovaného tamsulozínu a 8 % ako kyselina o-ethoxyfenoxycetová.

Charakteristika osobitných skupín pacientov

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid

Solifenacín/Tamsulozín Belupo môžu užívať pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ale u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má používať s opatrnosťou. Farmakokinetické vlastnosti solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu neboli u pacientov s poruchou funkcie obličiek skúmané.

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

Solifenacín

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

Farmakokinetické vlastnosti u pacientov podstupujúcich hemodialýzu neboli predmetom skúmania.

Tamsulozín

Farmakokinetické vlastnosti tamsulozínu boli porovnané u 6 pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($30 \leq \text{CrCl} < 70$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (< 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) a 6 zdravých osôb ($\text{CrCl} > 90$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$). Zatiaľ čo bola pozorovaná zmena celkovej plazmatickej koncentrácie tamsulozínu ako výsledok zmenenej väzby na α_1 -kyslý glykoproteín, koncentrácia voľného (aktívneho) tamsulozínium-chloridu, ako aj vnútorný klírens, zostali relatívne konštantné. Pacienti s obličkovým ochorením v terminálnom štádiu ($\text{CrCl} < 10$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) neboli predmetom skúmania.

Porucha funkcie pečene

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid

Solifenacín/Tamsulozín Belupo môžu užívať pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene, avšak u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je kontraindikovaný. Farmakokinetické vlastnosti kombinácie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu neboli skúmané u pacientov s poruchou funkcie pečene. Nasledujúce tvrdenia, týkajúce sa poruchy funkcie pečene, vychádzajú z údajov dostupných pre jednotlivé zložky lieku.

Solifenacín

U pacientov so stredne závažnou 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 so závažnou poruchou funkcie pečene neboli predmetom skúmania.

Tamsulozín

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

S kombináciou solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu neboli uskutočnené žiadne predklinické štúdie. Solifenacín a tamsulozín boli rozsiahlo 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 potencovania alebo synergie nežiaducich účinkov pri kombinácii solifenacínu a tamsulozínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Vrstva tamsulozínu – vrstva s riadeným uvoľňovaním

vysokomolekulárne makrogoly 7 000 000
celulóza, mikrokryštalická
oxid kremičitý koloidný, bezvodý (E551)
stearát horečnatý (E470b)

Vrstva solifenacínu – vrstva s riadeným uvoľňovaním

hydrogenfosforečnan vápenatý
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (kombinácia mikrokryštalickej celulózy a koloidného bezvodého oxidu kremičitého)
hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

hypromelóza 6 Mpas (E464)
makrogol 8 000
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PA/Al/PVC/Al blistre v baleniach obsahujúcich 30 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a 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

Belupo lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica
Chorvátska republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

77/0018/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025