

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PROSTULOSIN 0,4 mg/6 mg tableta sa modifikovanim oslobađanjem

INN: *tamsulosin/solifenacin*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži sloj sa 0,4 mg tamsulosin hidrohlorida, što odgovara 0,37 mg slobodne baze tamsulosina i sloj sa 6 mg solifenacin sukcinata, što odgovara 4,5 mg slobodne baze solifenacina.

Za spisak svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Crvena tableta, filmom obložena, okrugla, prečnika 9 mm, bikonveksna, sa ugraviranom oznakom "6 04" s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje umjerenih do teških simptoma zadržavanja mokraće (hitna, neodložna potreba za mokrenjem, povećana učestalost mokrenja) i simptoma pražnjenja mokraćne bešike udruženih sa benignom hiperplazijom prostate (BHP) kod muškaraca koji nisu adekvatno odgovorili na primjenu monoterapije.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli muškarci, uključujući starije osobe

Uzeti jednu tabletu lijeka PROSTULOSIN (0,4 mg/6 mg) oralno, jednom dnevno, sa hranom ili bez nje. Maksimalna dnevna doza je jedna tableta lijeka PROSTULOSIN (0,4 mg/6 mg).

Tableta se mora progutati cijela, u komadu - ne smije da se gristi ili žvakati. Tableta se ne smije drobiti.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Efekat oštećenja bubrega na farmakokinetiku lijeka PROSTULOSIN nije ispitivan. Međutim, dobro je poznato dejstvo na farmakokinetiku pojedinačnih aktivnih supstanci (vidjeti odjeljak 5.2). Lijek PROSTULOSIN se može primijenjivati kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina > 30 ml/min). Savjetuje se oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min), a maksimalna dnevna doza kod tih pacijenata je jedna tableta lijeka PROSTULOSIN (0,4 mg/6 mg) (vidjeti odjeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Efekat oštećenja jetre na farmakokinetiku lijeka PROSTULOSIN nije ispitivan. Međutim, dobro je poznato dejstvo na farmakokinetiku pojedinačnih aktivnih supstanci (vidjeti odjeljak 5.2). Lijek PROSTULOSIN se može primijenjivati kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor ≤ 7). Pacijenti sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor: 7-9) se moraju liječiti uz oprez, a maksimalna dnevna doza kod tih pacijenata je jedna tableta lijeka PROSTULOSIN (0,4 mg/6

mg). Primjena lijeka PROSTULOSIN kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor > 9) je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3).

Umjereni i snažni inhibitori citohroma P450 3A4

Maksimalna dnevna doza lijeka PROSTULOSIN je ograničena na jednu tabletu (0,4 mg/6 mg). Lijek PROSTULOSIN treba primijenjivati uz oprez kod pacijenata koji se istovremeno liječe umjerenim ili snažnim inhibitorima CYP3A4, kakvi su npr. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (vidjeti odjeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne indikacije za primjenu lijeka PROSTULOSIN kod djece i adolescenata.

4.3. Kontraindikacije

- pacijenti koji imaju preosjetljivost na jednu ili obje aktivne supstance ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1;
- pacijenti na hemodijalizi (vidjeti odjeljak 5.2);
- pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 5.2);
- pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječe i snažnim inhibitorom citohroma P450 (CYP) 3A4, npr. ketokonazolom (vidjeti odjeljak 4.5);
- pacijenti sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji se liječe i snažnim inhibitorom CYP3A4, npr. ketokonazolom (vidjeti odjeljak 4.5);
- pacijenti sa teškim oboljenjima gastrointestinalnog trakta (uključujući toksični megakolon), mijasteniju gravis ili glaukom uskog ugla kao i pacijenti kod kojih postoji rizik od tih bolesti;
- pacijenti sa ortostatskom hipotenzijom u anamnezi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Lijek PROSTULOSIN treba primijenjivati uz oprez kod pacijenata sa:

- teškim oštećenjem funkcije bubrega;
- rizikom od urinarne retencije;
- opstruktivnim poremećajima gastrointestinalnog trakta;
- rizikom od usporenog gastrointestinalnog motiliteta;
- hijatus hernijom/gastroezofagealnim refluksom i/ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lijekove (poput bisfosfonata) koji mogu uzrokovati ili dovesti do egzacerbacije ezofagitisa;
- autonomnom neuropatijom.

Pacijenta treba pregledati kako bi se isključila druga stanja i oboljenja koja mogu imati simptome slične benignoj hiperplaziji prostate.

Ostale uzroke učestalog mokrenja (srčana insuficijencija ili bubrežna bolest) treba utvrditi prije započinjanja liječenja primjenom lijeka PROSTULOSIN. Ukoliko pacijent ima infekciju urinarnog trakta treba započeti odgovarajuću antibiotsku terapiju.

Produženje QT-intervalu i *torsade de pointes* su zabilježeni kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su od ranije prisutni sindrom dugog QT i hipokaliemija, koji su primali solifenacin sukcinat.

Angioedem sa opstrukcijom disajnih puteva je bio prijavljen kod nekih pacijenata liječenih solifenacin sukcinatom i tamsulosinom. U slučaju da nastane angioedem, primjena lijeka PROSTULOSIN se mora odmah prekinuti i ne smije se ponovo započinjati. Treba preduzeti odgovarajuću terapiju i/ili mjere.

Anafilaktička reakcija je prijavljena kod nekih pacijenata liječenih solifenacin sukcinatom. Ukoliko se kod pacijenata razvije anafilaktička reakcija, liječenje primjenom lijeka PROSTULOSIN se mora prekinuti, a odgovarajuća terapija i/ili mjere treba da budu primijenjene.

Kao i kod primjene drugih antagonista alfa-1-adreno-receptora, tokom liječenja tamsulosinom u pojedinačnim slučajevima može doći do pada krvnog pritiska, što u rijetkim slučajevima može dovesti do pojave sinkope.

Pacijente koji započinju liječenje lijekom PROSTULOSIN treba upozoriti da sjednu ili legnu pri pojavi prvih znakova ortostatske hipotenzije (vrtoglavica, slabost) dok se simptomi ne povuku.

Intraoperativni sindrom mlitave dužice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS- jedna vrsta sindroma male zjenice) je primijećen tokom operacije katarakte i glaukoma kod nekih pacijenata koji su u periodu operacije ili ranije liječeni tamsulosin hidrohloridom. IFIS može povećati rizik od nastanka očnih komplikacija tokom i nakon operacije. Zato se ne preporučuje započinjanje primjene lijeka PROSTULOSIN kod pacijenata koji imaju zakazanu operaciju katarakte ili glaukoma. Iako se smatra da je od pomoći prekid primjene lijeka PROSTULOSIN 1-2 sedmice prije operacije katarakte ili glaukoma, stvarna korist od prekida liječenja nije utvrđena. Tokom preoperativne pripreme, hirurzi i oftalmolozi treba da razmotre da li su pacijenti planirani za hirurške intervencije katarakte i glaukoma prethodno liječeni ili se trenutno liječe uzimanjem lijeka PROSTULOSIN kako bi se osiguralo da su preduzete sve odgovarajuće mjere za postupak u slučaju pojave IFIS-a tokom operacije.

Lijek PROSTULOSIN se mora uzimati uz oprez u kombinaciji sa umjerenim i snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti odjeljak 4.5), a ne smije se upotrebljavati u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4, npr. ketokonazolom, kod pacijenata koji fenotipski sporo metabolišu CYP2D6 ili koji uzimaju snažne inhibitore CYP2D6, npr. paroksetin.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primjena lijekova sa antiholinergičkim dejstvom može pojačati terapijske efekte i neželjena dejstva. Poslije prekida liječenja lijekom PROSTULOSIN potrebno je sačekati približno oko 7 dana prije nego što se uvede bilo kakva antiholinergička terapija. Terapijski efekat solifenacina može umanjiti istovremena primjena agonista holinergičkih receptora.

Interakcije s inhibitorima CYP3A4 i CYP2D6

Istovremena primjena solifenacina i ketokonazola (snažnog inhibitora CYP3A4) (200 mg/dan) dovodi do povećanja C_{max} solifenacina 1,4 puta a površine ispod krive za solifenacin (AUC) za 2,0 puta, dok ketokonazol u dozi od 400 mg dnevno povećava C_{max} solifenacina 1,5 puta, a AUC 2,8 puta.

Istovremena primjena tamsulosina i ketokonazola u dozi od 400 mg/dan povećava C_{max} tamsulosina 2,2 puta, a AUC 2,8 puta. Pošto istovremena primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4, kakvi su ketokonazol, ritonavir, nelfinavir i itrakonazol, može povećati izloženost solifenacinu i tamsulosinu, lijek PROSTULOSIN treba uzimati uz oprez u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4.

Lijek PROSTULOSIN se ne smije uzimati zajedno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 kod pacijenata koji fenotipski slabije metabolišu ili koji već primaju snažne inhibitore CYP2D6.

Istovremena primjena lijeka PROSTULOSIN sa verapamilom (umjerenim inhibitorom CYP3A4) dovela je do povećanja C_{max} i AUC za tamsulosin približno 2,2 puta, a C_{max} i AUC za solifenacin približno 1,6 puta.

Lijek PROSTULOSIN se mora uz oprez uzimati u kombinaciji sa umjerenim inhibitorima CYP3A4. Istovremena primjena tamsulosina sa slabim inhibitorom CYP3A4 - cimetidinom (400 mg svakih 6 sati), je povećala AUC za tamsulosin 1,44 puta, dok C_{max} nije bio značajno promijenjen. Lijek PROSTULOSIN se može primijenjivati sa slabim inhibitorima CYP3A4.

Istovremena primjena tamsulosina sa snažnim inhibitorom CYP2D6 paroksetinom (20 mg/dan), je povećala C_{max} 1,3 puta a AUC za tamsulosin 1,6 puta. Lijek PROSTULOSIN se može primijenjivati sa inhibitorima CYP2D6.

Dejstvo indukcije enzima na farmakokinetiku solifenacina i tamsulosina nije ispitivano. Kako se solifenacin i tamsulosin metabolišu putem CYP3A4, moguće su farmakokinetičke interakcije sa induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin), koje mogu smanjiti koncentraciju solifenacina i tamsulosina u plazmi.

Ostale interakcije

Sljedeće izjave su se odrazile na dostupne informacije o pojedinačnim aktivnim supstancama.

Tamsulosin

- Istovremena primjena sa drugim antagonistima alfa 1-adreno-receptora može imati hipotenzivno dejstvo.
- U *in vitro* uslovima slobodna frakcija tamsulosina u ljudskoj plazmi nije izmijenjena primjenom diazepama, propranolola, trihlormetiazida, hlormadinona, amitriptilina, diklofenaka, glibenklamida, simvastatina i varfarina. Tamsulosin nije izmijenio slobodnu frakciju diazepama, propranolola, trihlormetiazida ni hlormadinona. Međutim, diklofenak i varfarin mogu povećati brzinu eliminacije tamsulosina.
- Istovremena primjena sa furosemidom dovodi do pada koncentracije tamsulosina u plazmi, ali s obzirom na to da koncentracije ostaju unutar raspona normalnih vrijednosti, istovremena primjena je prihvatljiva.
- *In vitro* ispitivanja tamsulosina su pokazala da u terapijskim koncentracijama tamsulosin ne inhibira CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 niti 3A4. Stoga se ne očekuju interakcije između tamsulosina i lijekova koji se metabolišu putem navedenih CYP enzima.
- Nisu primijećene interakcije kada se tamsulosin primijenjivao istovremeno sa atenololom, enalaprilom ili teofilinom.

Solifenacin

- Solifenacin može smanjiti dejstvo lijekova koji stimulišu motilitet gastrointestinalnog trakta, kakvi su metoklopramid i cisaprid.
- *In vitro* ispitivanja solifenacina pokazala su da u terapijskim koncentracijama solifenacin ne inhibira CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Stoga se ne očekuju interakcije između solifenacina i lijekova koji se metabolišu putem navedenih CYP enzima.
- Uzimanje solifenacina nije izmijenilo farmakokinetiku R-varfarina ni S-varfarina niti njihovo dejstvo na protrombinsko vrijeme.
- Uzimanje solifenacina nije uticalo na farmakokinetiku digoksina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Dejstvo lijeka PROSTULOSIN na plodnost još nije utvrđeno. Istraživanja na životinjama sprovedena sa solifenacinom ili tamsulosinom ne ukazuju da postoje štetna dejstva na plodnost i na rani embrionalni razvoj (vidjeti odjeljak 5.3).

Poremećaji ejakulacije su zabilježeni u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima tamsulosina. U periodu nakon dobijanja dozvole za primjenu lijeka prijavljeni su slučajevi poremećaja ejakulacije, retrogradne ejakulacije i nemogućnosti ejakulacije.

Trudnoća i dojenje

Lijek PROSTULOSIN nema indikaciju za primjenu kod žena.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o efektima lijeka PROSTULOSIN na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pacijente treba upozoriti na moguću pojavu vrtoglavice, zamućen vid, umor i povremenu pospanost koje mogu negativno uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama (vidjeti odjeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Lijek PROSTULOSIN može uzrokovati antiholinergička neželjena dejstva koja su po težini ispoljavanja uglavnom blaga do umjerena. Najčešće prijavljivano neželjena dejstva tokom kliničkih ispitivanja sprovedenih u fazi razvoja lijeka PROSTULOSIN su bila: suha usta (9,5%), konstipacija (3,2%) i dispepsija (uključujući bol u abdomenu; 2,4%). Druga česta neželjena dejstva su vrtoglavice (uključujući vertigo; 1,4%), zamućen vid (1,2%), umor (1,2%) i poremećaj ejakulacije (uključujući retrogradnu ejakulaciju: 1,5%). Akutna retencija mokraće (0,3%, povremeno neželjeno dejstvo) je najozbiljnije neželjeno dejstvo zapaženo tokom liječenja primjenom lijeka PROSTULOSIN u kliničkim ispitivanjima.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U donjoj tabeli, kolona u kojoj se navodi „učestalost neželjenih dejstava na lijek PROSTULOSIN“ odražava neželjene reakcije na lijek koje su zapažene u toku dvostruko slijepih kliničkih studija u fazi razvoja lijeka Prostulosin (na osnovu prijava o neželjenim događajima koja se odnose na liječenje, koja su prijavila najmanje dva pacijenta i koja se ispoljavaju sa frekvencijom većom nego u placebo grupi dvostruko slijepe studije).

Kolone u kojima se navodi „učestalost za solifenacin“ i „učestalost za tamsulosin“ prikazuju neželjene reakcije na lijekove (ADR) prethodno prijavljene za jednu od pojedinačnih komponenti (kako je predstavljeno u Sažetku karakteristika lijeka-SmPC za solifenacin 5 i 10 mg i tamsulosin 0,4 mg) i koje se isto mogu ispoljiti prilikom primjene lijeka PROSTULOSIN (neke od njih nisu bile zapažene tokom programa kliničkog razvoja lijeka PROSTULOSIN).

Učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija je definisana na sljedeći način: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetka ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); veoma rijetka ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa/preferirani pojam	Učestalost neželjenih reakcija primjećena u toku razvoja lijeka	Učestalost neželjenih reakcije kod primjene pojedinačnih aktivnih supstanci	
		Solifenacin 5 mg i 10 mg [#]	Tamsulosin 0,4 mg [#]
Infekcije i infestacije			
Infekcije urinarnog trakta		Povremeno	
Cistitis		Povremeno	
Poremećaji imunog sistema			
Anafilaktička reakcija		Nepoznato*	
Poremećaj metabolizma i ishrane			
Smanjen apetit		Nepoznato*	
Hiperkalijemija		Nepoznato*	
Psihijatrijski poremećaji			
Halucinacije		Veoma rijetko*	
Stanje konfuzije		Veoma rijetko*	
Delirijum		Nepoznato*	
Poremećaji nervnog sistema			
Vrtoglavica	Često	Rijetko*	Često
Pospanost		Povremeno	
Disgeuzija		Povremeno	
Glavobolja		Rijetko*	Povremeno
Sinkopa			Rijetko
Poremećaji vida			
Zamagljen vid	Često	Često	Nepoznato*
Intraoperativni sindrom mlitave dužice			Nije poznato**
Suhe oči		Povremeno	
Glaukom		Nepoznato*	
Oštećenje vida			Nepoznato*
Kardiološki poremećaji			
Palpitacije		Nepoznata*	Povremeno
Torsade de Pointes		Nepoznata*	
Produženje QT intervala na elektrokardiogramu		Nepoznata*	

Atrijalna fibrilacija		Nepoznata*	Nepoznata*
Aritmija			Nepoznata*
Tahikardija		Nepoznata*	Nepoznata*
Vaskularni poremećaji			
Ortostatska hipotenzija			Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Rinitis			Povremeno
Suhoća nosa		Povremeno	
Dispneja			Nepoznato*
Disfonija		Nepoznato*	
Epistaksa			Nepoznato*
Gastrointestinalni poremećaji			
Suha usta	Često	Veoma često	
Dispepsija	Često	Često	
Konstipacija	Često	Često	Povremeno
Mučnina		Često	Povremeno
Abdominalni bol		Često	
Gastroezofagealne refluksne bolesti		Povremeno	
Dijareja			Povremeno
Suho grlo		Povremeno	
Povraćanje		Rijetko*	Povremeno
Opstrukcija debelog crijeva		Rijetko	
Fekalna impakcija		Rijetko	
Ileus		Nepoznato*	
Nelagodnost u stomaku		Nepoznato*	
Hepatobilijarni poremećaji			
Poremećaj jetre		Nepoznato*	
Abnormalan test funkcije jetre		Nepoznato*	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Pruritus	Povremeno	Rijetko*	Povremeno
Suha koža		Povremeno	
Osip		Rijetko*	Povremeno
Urtikarija		Veoma rijetko*	Povremeno
Angioedem		Veoma rijetko*	Rijetko
Stevens-Johnson-ov sindrom			Veoma rijetko
Multiformni eritem		Veoma rijetko*	Nepoznato*
Eksfoliativni dermatitis		Nepoznato*	Nepoznato*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Slabost u mišićima		Nepoznato*	
Poremećaj bubrega i urinarnog sistema			
Zadržavanje urina	Povremeno	Rijetko	
Poteškoće u mokrenju		Povremeno	
Oštećenje bubrega		Nepoznato*	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			
Poremećaji ejakulacije uključujući retrogradna ejakulacija i neuspjeh ejakulacije	Često		Često
Prijapizam			Veoma rijetko
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Umor	Često	Povremeno	
Periferni edem		Povremeno	
Astenija			Povremeno

#: Neželjena dejstva solifenacina i tamsulosina uključena u ovu tabelu su neželjena dejstva navedena u sažetaku karakteristika za oba lijeka.

*: iz postmarketinškog izvještavanja. Pošto su ovi spontano prijavljeni događaji iz svjetskog postmarketinškog iskustva, učestalost događaja i uloga solifenacina ili tamsulosina i njihov uzrok ne može se pouzdano utvrditi.

** iz postmarketinškog izvještavanja, primijećeno tokom operacije katarakte i glaukoma.

***: vidjeti odjeljak 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Dugoročna bezbjednost solifenacin sukcinata / tamsulosin hidrohlorida

Profil neželjenih efekata primjećenih pri liječenju do 1 godine bio je sličan onom uočenom u 12-sedmičnim studijama. Kombinacija solifenacin sukcinata i tamsulosin hidrohlorida se dobro toleriše i nikakve specifične neželjene reakcije nisu povezane sa dugotrajnom upotrebom.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Za zadržavanje urina vidjeti odjeljak 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Starije osobe

Terapeutska indikacija solifenacin sukcinata/tamsulosin hidrohlorida, kod umjerenih do teških simptoma zadržavanja mokraće (hitna, povećana učestalost mokrenja) i simptoma mokrenja povezanih sa BPH je bolest koja pogađa starije muškarce. Klinički razvoj solifenacin sukcinata/tamsulosina kombinacija hidrohlorida je primjenjen kod pacijenata od 45 do 91 godine, sa prosječnom starosti od 65 godina. Neželjene reakcije kod starije populacije bile su slične onima kod mlađe populacije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje kombinacijom solifenacin sukcinat/tamsulosin hidrohlorid može potencijalno dovesti do ozbiljnih antiholinergičkih efekata i akutne hipotenzije. Najveća doza slučajno uzeta tokom kliničkog pregleda studija je odgovarala 126 mg solifenacin sukcinata i 5,6 mg tamsulosin hidrohlorida. Ova doza se dobro podnosila, sa blago suhim ustima tokom 16 dana kao jednim prijavljenim neželjenim događajem.

Tretman

U slučaju predoziranja solifenacinom i tamsulosinom, pacijenta treba liječiti aktivnim ugljem. ispiranje želuca je korisno ako se uradi u roku od 1 sata, ali ne treba izazivati povraćanje. Što se tiče drugih antiholinergika, simptomi predoziranja zbog komponente solifenacina mogu se liječiti kao što slijedi:

- Teški centralni antiholinergički efekti kao što su halucinacije ili izražena ekscitacija: liječiti sa fizostigminom ili karbapolom.
- Konvulzije ili izražena ekscitacija: liječiti benzodiazepinima.
- Respiratorna insuficijencija: liječiti veštačkim disanjem.
- Tahikardija: liječiti simptomatski ako je potrebno. Beta-blokatore treba koristiti sa oprezom, jer istovremeno predoziranje tamsulosinom može potencijalno da izazove tešku hipotenziju.
- Zadržavanje urina: liječiti kateterizacijom.

Kao i kod drugih antimuskarinka, u slučaju predoziranja, posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa poznatim rizikom za produženje QT intervala (tj. hipokalemija, bradikardija i istovremena primjena lijekova za koje se zna da produžavaju QT interval) i relevantne već postojeće srčane bolesti (tj. ishemija miokarda, aritmija, kongestivna srčana insuficijencija).

Akutna hipotenzija, koja se može javiti nakon predoziranja zbog komponente tamsulosina, treba da se liječi simptomatski. Malo je vjerovatno da će hemodijaliza biti od pomoći jer je tamsulosin veoma čvrsto vezan za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antagonisti alfa-adrenoceptora

ATC šifra: G04CA53

Mehanizam djelovanja

Solifenacin sukcinat/tamsulosin hidrohlorid, je kombinovana tableta sa fiksnom dozom koja sadrži dvije aktivne supstance solifenacin i tamsulosin. Ovi lijekovi imaju nezavisne i komplementarne mehanizme djelovanja u liječenju simptoma donjeg urinarnog trakta (LUTS) povezanih sa BHP, sa simptomima zadržavanja.

Solifenacin je kompetitivni i selektivni antagonist muskarinskih receptora i nema relevantan afinitet prema raznim drugim ispitivanim receptorima, enzimima i jonskim kanalima. Solifenacin ima najviše afinitet za muskarinske M3-receptore, zatim muskarinske M1- i M2-receptore.

Tamsulosin je antagonist α -1-adrenoceptora (AR). Selektivno i konkurentno se vezuje za postsinaptičke α -1-AR, posebno za podtipove α -1A i α -1D i snažan je antagonist u tkivu donjeg urinarnog trakta.

Farmakodinamsko dejstvo

PROSTULOSIN tablete sastoje se od dvije aktivne supstance koje nezavisno i komplementarno djeluju na simptome donjih mokraćnih puteva povezane s BPH-om i praćene simptomima zadržavanja mokraće:

- Solifenacin ublažava tegobe povezane s funkcijom zadržavanja mokraće uzrokovane ne neuronskim oslobađanjem acetilholina, koji aktivira M3-receptore u mokraćnoj bešici. Acetilholin koji se ne otpušta iz nervnih završetaka pojačava osjetljivost urotelne senzorne funkcije što se manifestira kao hitna potreba za mokrenjem i učestalijim mokrenjem.
- Tamsulosin ublažava simptome pražnjenja mokraćne bešike (povećava maksimalnu brzinu protoka mokraće) tako što smanjuje opstrukciju opuštanjem glatkih mišića prostate, vrata mokraćne bešike i uretre. Ublažava i simptome zadržavanja mokraće.

Klinička efikasnost i sigurnost

Efikasnost je pokazana u ključnoj fazi 3 glavne studije kod pacijenata sa LUTS povezanim sa BHP sa simptomima mokrenja (opstruktivnih) i najmanje sljedećim nivoom (iritativnih) simptoma zadržavanja: ≥ 8 mokrenje/24 sata i ≥ 2 hitne epizode/24 sata.

Solifenacin sukcinat/tamsulosin hidrohlorid je pokazao statistički značajna poboljšanja od početka do kraja studije u poređenju sa placebo u dvije primarne krajnje tačke - ukupan rezultat prema Međunarodnom indeksu simptoma prostate (engl. *International Prostate Symptom Score*, IPSS) i ocjena ukupne hitnosti i učestalosti, i na sekundarnim krajnjim tačkama hitnost, učestalost mokrenja, srednja zapremina mokrenja po mokrenju, nokturija, IPSS podskor pražnjenja-nivo pražnjenja, podrezultat IPSS zadržavanja, IPSS kvalitet života (QoL), Upitnik za prekomjerno aktivnu bešiku (OAB-kR) rezultati procjene i OAB-k rezultat kvaliteta života u vezi sa zdravljem (HRQoL) uključujući sve pod-ocjene (snalaženje, zabrinutost, spavanje i društvene).

Solifenacin sukcinat/tamsulosin hidrohlorid je pokazao superiorno poboljšanje u poređenju sa tamsulosin OCAS o ukupnoj urgentnosti i skor u učestalosti, kao i učestalosti mokrenja, srednja vrijednost poništeni volumen po mokrenju i IPSS podrezultat za zadržavanje. Ovo je praćeno značajnim poboljšanja u ukupnom rezultatu IPSS KoL i OAB-K HRKoL uključujući sve podrezove. Štaviše, solifenacin sukcinat/tamsulosin hidrohlorid nije bio inferioran u odnosu na tamsulosin OCAS na ukupan IPSS ($p < 0,001$), kako se očekivalo.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Solifenacin sukcinat/tamsulosin hidrohlorid

Informacije u nastavku predstavljaju farmakokinetičke parametre nakon višestrukog doziranja solifenacina sukcinat/tamsulosin hidrohlorid.

Studija relativne bioraspoloživosti više doza pokazala je da primjena solifenacina sukcinat/tamsulosin hidrohlorid rezultira uporedivom izloženošću kao kod istovremene primjene odvojene tablete solifenacina i tamsulosina OCAS iste doze.

Apsorpcija

Nakon višestrukog doziranja solifenacin sukcinata/tamsulosin hidrohlorida, t_{max} solifenacina je varirao između 4,27 sati i 4,76 sati u različitim studijama; t_{max} tamsulosina je varirao između 3,47 sati i 5,65 sati. Odgovarajuće vrijednosti C_{max} solifenacina varirale su između 26,5 ng/ml i 32,0 ng/ml, dok je C_{max} tamsulosina varirao između 6,56 ng/mL i 13,3 ng/mL. AUC vrijednosti solifenacina varirale su između 528 ng.h/ml i 601 ng.h/ml, a tamsulosina između 97,1 ng.h/ml i 222 ng.h/ml. Apsolutna bioraspoloživost solifenacina je oko 90%, dok se za tamsulosin procjenjuje da se apsorbira 70% do 79%.

Studija efekta hrane u jednoj dozi je sprovedena sa solifenacin sukcinatom/tamsulosin hidrohloridom dozirano u uslovima gladovanja, poslije malomasnog, niskokalorijskog doručka i poslije punomasnog, visoko kaloričnog doručak. Poslije doručka sa visokim sadržajem masti i kalorija, primijećeno je povećanje C_{max} za komponentu tamsulosina za 54% u lijeku solifenacin sukcinat/tamsulosin hidrohlorid u poređenju sa primjenom lijeka u stanju gladovanja, dok je AUC za 33%. Niskokalorični doručak sa malo masti nije uticao na farmakokinetiku tamsulosina. Na farmakokinetiku komponente solifenacina nije uticalo ni malo masti, niskokaloričan ili visokokaloričan doručak sa visokim sadržajem masti.

Istovremena primjena solifenacina i tamsulosina OCAS dovela je do povećanja 1,19 puta C_{max} i 1,24 puta povećanje AUC tamsulosina u poređenju sa AUC tamsulosina OCAS tablete koje se daju samostalno. Nije bilo naznaka uticaja tamsulosina na farmakokinetiku solifenacina.

Eliminacija

Nakon jednokratne primjene lijeka solifenacin sukcinat/tamsulosin hlorida, $t_{1/2}$ solifenacina kretao se u rasponu od 49,5 sati do 53,0 sati, a $t_{1/2}$ tamsulosina u rasponu od 12,8 sati do 14,0 sati.

Višekratne doze verapamila od 240 mg jedanput na dan u kombinaciji s lijekom solifenacin sukcinat/tamsulosin hlorida povećale su C_{max} solifenacina za 60%, a AUC za 63%, dok se C_{max} tamsulosina povećao za 115%, a AUC za 122%. Promjene C_{max} i AUC-a ne smatraju se klinički značajnima.

Populaciona farmakokinetička analiza podataka iz ispitivanja faze 3 pokazala je da intraindividualna varijabilnost farmakokinetike tamsulosina zavisi od razlika u starosti, visini i koncentracijama α 1-kiselog glikoproteina u plazmi. Povećana starost i povećana koncentracija α 1-kiselog glikoproteina bile su povezane s povećanjem AUC-a, dok je veća tjelesna visina bila povezana sa smanjenjem

AUC-a. Isti su faktori doveli do sličnih promjena u farmakokinetici solifenacina. Osim toga, povećane koncentracije gama-glutamil transpeptidaze bile su povezane s većim vrijednostima AUC-a; Stoga se promjene AUC-a ne smatraju klinički značajnim.

Informacije o pojedinačnim aktivnim supstancama, kada su se primijenjivale kao posebni lijekovi, nadopunjuju farmakokinetička svojstva lijeka solifenacin sukcinat/tamsulosin hlorida.

Solifenacin

Apsorpcija

Kod primijene solifenacin tableta, t_{max} je nezavisan od doze, a postiže se 3-8 sati nakon primjene višekratnih doza. C_{max} i AUC se povećavaju proporcionalno dozi između 5 mg i 40 mg. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 90%.

Distribucija

Prividni volumen distribucije solifenacina nakon intravenske primjene iznosi približno 600 l. Približno 98% solifenacina veže se za proteine u plazmi, prvenstveno za α 1-kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Budući da se sporo metabolizira, solifenacin ima slabo izražen efekat prvog prolaza. Solifenacin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri, prvenstveno putem CYP3A4. Međutim, postoje i drugi metabolički putevi koji mogu doprinijeti metabolizmu solifenacina. Sistemski klirens solifenacina iznosi približno 9,5 l/h. Nakon peroralne primjene u plazmi su, uz solifenacin, pronađeni i jedan farmakološki aktivan (4R-hidroksi-solifenacin), kao i tri neaktivna metabolita (N-glukuronid, N-oksidi i 4R-hidroksil-N-oksidi solifenacina).

Eliminacija

Nakon jednokratne primjene 10 mg [14C-označenog]-solifenacina, tokom 26 dana je približno 70% radioaktivnosti pronađeno u mokraći, a 23% u fecesu. U mokraći je približno 11% radioaktivnosti pronađeno u obliku neizmijenjene aktivne supstance, približno 18% u obliku N-oksidi metabolita, 9% u obliku 4R-hidroksil-N-oksidi metabolita i 8% u obliku 4R hidroksi metabolita (aktivni metabolit).

Tamsulosin

Apsorpcija

Nakon primjene tamsulosina u obliku sa produženim oslobađanjem, t_{max} se postiže 4-6 sati nakon primjene višekratnih doza od 0,4 mg na dan. C_{max} i AUC se povećavaju proporcionalno dozi između 0,4 i 1,2 mg. Apsolutna bioraspoloživost procjenjuje se na približno 57%.

Distribucija

Volumen distribucije tamsulosina nakon intravenske primjene iznosi približno 16 l. Približno 99% tamsulosina veže se za proteine u plazmi, prvenstveno za α 1-kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Budući da se sporo metabolizira, tamsulosin ima slabo izražen efekat prvog prolaza. Tamsulosin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri, prvenstveno putem CYP3A4 i CYP2D6. Sistemski klirens tamsulosina iznosi približno 2,9 l/h. Većina tamsulosina nalazi se u plazmi u obliku neizmijenjene aktivne supstance. Nijedan od metabolita nije bio aktivniji od osnovnog spoja.

Eliminacija

Nakon pojedinačne doze od 0,2 mg [14C-obilježnog]-tamsulosina, približno 76% radioaktivnosti je izlučeno urinom, a 21% fecesom nakon jedne sedmice. U urinu je oko 9% radioaktivnosti pronađeno u obliku nepromijenjenog tamsulosina, oko 16% u obliku O-deetilovanog tamsulosin sulfata i 8% u obliku o-etoksifenoksi sirćetne kiseline.

Osobine u posebnim grupama pacijenata

Starije osobe

U kliničkoj farmakologiji i biofarmaceutskim ispitivanjima, starost ispitanika bila je između 19 i 79 godina. Poslije primjene lijeka solifenacin sukcinat/tamsulosin hlorida najveća srednja vrijednost izloženosti su izmjerene kod starijih osoba, iako su se skoro u potpunosti poklapale sa pojedinačnim ekspozicijama vrijednosti izmjenerenih kod mlađih ispitanika. Ovo je potvrđeno populacijskom farmakokinetikom analizom podataka iz ispitivanja faze 2 i 3. solifenacin sukcinat/tamsulosin hlorid može upotrebljavati kod starijih pacijenata.

Oštećenje bubrežne funkcije

Solifenacin sukcinat/tamsulosin hlorid

Solifenacin sukcinat/tamsulosin hlorid se može koristiti kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, ali ga treba oprezno koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetika solifenacin sukcinata/tamsulosin hlorida nije proučavana kod pacijenata sa oštećenjem funkcija bubrega.

Sljedeće izjave odražavaju dostupne informacije o pojedinačnim aktivnim supstancama koje se odnose na oštećenje funkcije bubrega.

Solifenacin

AUC i C_{max} solifenacina kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega se nisu promijenili značajno drugačiji od onih koji su uočeni kod zdravih dobrovoljaca. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min), izloženost solifenacinu je bila značajno veća od izloženost u kontrolnim grupama, sa povećanjem C_{max} za približno 30%, AUC za više od 100% i $t_{1/2}$ za više od 60%. Uočena je statistički značajna povezanost između klirensa kreatinina i klirensa solifenacin.

Farmakokinetika kod pacijenata na hemodijalizi nije proučavana.

Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosina je upoređena kod 6 ispitanika sa blagom do umjerenom ($30 \leq CrCl < 70$ ml/min/1,73 m²) ili teške (< 30 ml/min/1,73 m²) sa oštećenom funkcijom bubrega i 6 zdravih ispitanika ($CrCl > 90$ ml/min/1,73 m²). Iako je primijećena promjena ukupne koncentracije tamsulosina u plazmi kao rezultat izmijenjenog vezivanja za $\alpha 1$ -kiselu glikoprotein, koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulosin hlorida i intrinzični klirens su ostali relativno nepromijenjeni.

Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti ($CrCl < 10$ ml/min/1,73 m²) nisu istražene.

Oštećenje funkcije jetre

Solifenacin sukcinat/tamsulosin hlorid

Solifenacin sukcinat/tamsulosin hlorid se može koristiti kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, ali je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetika solifenacin sukcinata/tamsulosin hlorida nije proučavana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Sljedeće izjave odražavaju se na dostupne informacije o pojedinim aktivnim supstancama povezanim sa oštećenom funkcijom jetre.

Solifenacin

Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks: 7-9) C_{max} se nije povećao, AUC je povećan za 60% i $t_{1/2}$ se udvostručio. Farmakokinetika nije proučavana za solifenacin kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosina je upoređena kod 8 ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks: 7-9) i 8 zdravih ispitanika. Iako je primijećena promjena ukupne koncentracije tamsulosina u plazmi kao rezultat izmijenjenog vezivanja za $\alpha 1$ -kiselu glikoprotein, koncentracija

nevezanog (aktivnog) tamsulosina se nije značajno promijenila, a promjena unutrašnjeg klirensa nevezanog tamsulosina je bila mala (32%). Tamsulosin nije proučavan kod pacijenata sa teškim oštećenje funkcije jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu sprovedene pretkliničke studije sa solifenacin sukcinatom/tamsulosin hidrohloridom.

Solifenacin i tamsulosin su detaljno procijenjeni pojedinačno u testovima toksičnosti na životinjama i nalazi su bili u skladu sa poznatim farmakološkim dejstvom. Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija farmakologije bezbjednosti, toksičnosti ponovljenih doza, plodnosti, embriofetalnog razvoja, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala i ne izazivaju zabrinutost za naglašavanje ili sinergizam neželjenih efekata kada se kombinuju solifenacin i tamsulozin.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Sloj tamsulosina - sloj sa modifikovanim oslobađanjem

Celuloza, mikrokristalna

Makrogol, visoke molarne mase

Makrogol

Slicijum, koloidni anhidrovani

Magnezijum-stearat

Sloj solifenacina - sloj sa modifikovanim oslobađanjem

Kalcijum-hidrogenkarbonat

Celuloza, mikrokristalna, silifikovana

Hidroksipropilceluloza, nisko supstituísana

Omotač tablete

Hipromeloza

Makrogol

Gvožđe-oksíd,

crveni

(E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primijenljivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje lijeka je PA/Al/PVC aluminijumski blister ili aluminijumski blister sa PA/Al/PVC folijom blister sa 15 tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje lijeka je kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 30 tableta sa modifikovanim oslobađanjem) i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neisorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Rp- Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Rhei Life d.o.o. Bijeljina,
Karađorđeva 24, lokal 2
76 300 Bijeljina
Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (Administrativno sjedište)

Adamed Pharma S.A.
Pienkow, ul. M. Adamkiewicza 6A,
05-152 Czosnow, Poljska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (Mjesto pušanja lijeka u promet)

Adamed Pharma S.A.
Ul. Marszałka Jozefa Pilsudskiego 5,
95-200 Pabianice, Poljska

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

04-07.3-1-7948/23 od 21.08.2024. godine