

1. LEGEMIDLETS NAVN

Solifenacin/Tamsulosin Newbury 6 mg/0,4 mg tabletter med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder et lag med 6 mg solifenacinsuksinat, tilsvarende 4,5 mg solifenacin fri base, og et lag med 0,4 mg tamsulosinhydroklorid, tilsvarende 0,37 mg tamsulosin fri base.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett med modifisert frisetting

Hver tablett er rød, filmdrasjert, rund, bikonveks, merket "6 04" på den ene siden, og har en diameter på 9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av moderate til alvorlige symptomer ved blærefylling (vannlatingstrang, økt vannlatingsfrekvens) og blæretømming forbundet med benign prostatahyperplasi (BPH) hos menn som ikke i tilstrekkelig grad responderer på monoterapibehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne menn, inkludert eldre

Én tablett Solifenacin/Tamsulosin Newbury (6 mg/0,4 mg) én gang daglig, uavhengig av måltider. Maksimal daglig dose er én Solifenacin/Tamsulosin Newbury tablett (6 mg/0,4 mg).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid er ikke studert. Effekten på farmakokinetikken til de enkelte virkestoffene er midlertid godt kjent (se pkt 5.2.). Solifenacin/Tamsulosin Newbury kan brukes hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 30 ml/min). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) bør behandles med forsiktighet, og maksimal daglig dose hos disse pasientene er én Solifenacin/Tamsulosin Newbury tablett (6 mg/0,4 mg) (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid er ikke studert. Effekten på farmakokinetikken til de enkelte virkestoffene er imidlertid godt kjent (se pkt 5.2.). Solifenacin/Tamsulosin Newbury kan brukes hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≤ 7). Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≤ 7-9) bør behandles med forsiktighet, og maksimal daglig dose hos disse pasientene er én Solifenacin/Tamsulosin Newbury tablett (6 mg/0,4 mg). Bruk av Solifenacin/Tamsulosin Newbury er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score > 9). (se pkt 4.3).

Moderate og potente cytokrom (CYP) P450 3A4-hemmere

Den maksimale daglige dosen av Solifenacin/Tamsulosin Newbury bør begrenses til én tablett (6 mg/0,4 mg). Solifenacin/Tamsulosin Newbury bør brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig behandles med moderate eller potente CYP3A4-hemmere, f.eks. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir eller itraconazol (se pkt 4.5).

Pediatrisk populasjon

Det er ingen relevant indikasjon for bruk av solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid hos barn og ungdom

Administrasjonsmåte

Solifenacin/Tamsulosin Newbury er til oral bruk. Tabletten med modifisert frigjøring skal svelges hele med vann, og ikke tygges, deles eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

- Pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- Pasienter som gjennomgår hemodialysebehandling (se pkt 5.2),
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt 5.2),
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som også behandles med en potent cytokrom P450 (CYP) 3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol (se pkt 4.5),
- Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon som samtidig behandles med en potent CYP3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol (se pkt 4.5),
- Pasienter med alvorlige gastrointestinale sykdommer (inkludert toksisk megakolon), myasthenia gravis eller trangvinkelglaukom og pasienter som står i fare for å få disse sykdommene,
- Pasienter med tidligere ortostatisk hypotensjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Solifenacin/Tamsulosin Newbury bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- risiko for urinretensjon
- gastrointestinale obstruktive sykdommer
- risiko for nedsatt gastrointestinal motilitet
- hiatushernie/gastroøsofageal refluks og/eller som samtidig bruker legemidler (f.eks. bisfosfonater) som kan forårsake eller forverre øsofagitt
- autonom nevropati

Pasienten bør undersøkes for å utelukke andre tilstander som kan forårsake symptomer som minner om benign prostatahyperplasi.

Andre årsaker til hyppig vannlating (hjertesvikt eller nyresykdommer) bør vurderes før behandling med Solifenacin/Tamsulosin Newbury igangsettes. Ved urinveisinfeksjon bør egnet antibakteriell behandling innledes.

QT-forlengelse og torsade de pointes er observert hos pasienter med risikofaktorer, f.eks. eksisterende lang QT-syndrom og hypokalemi, som behandles med solifenacinsuksinat.

Angiødem med luftveisobstruksjon er rapportert hos noen pasienter som behandles med solifenacinsuksinat og tamsulosin. Dersom angiødem forekommer, bør Solifenacin/Tamsulosin Newbury seponeres og ikke gjenopptas. Hensiktsmessig behandling og/eller hensiktsmessige tiltak bør iverksettes.

Anafylaktisk reaksjon er rapportert hos noen pasienter som behandles med solifenacinsuksinat. Hos pasienter som utvikler anafylaktiske reaksjoner, bør Solifenacin/Tamsulosin Newbury seponeres og hensiktsmessig behandling og/eller hensiktsmessige tiltak iverksettes.

Som med andre α_1 -adrenoseptorantagonister kan det i enkelte tilfeller under behandlingen med tamsulosin forekomme blodtrykksfall, som i sjeldne tilfeller kan føre til synkope. Pasienter som starter behandling med Solifenacin/Tamsulosin Newbury, bør rådes til å sette eller legge seg ned ved første tegn til ortostatisk hypotensjon (svimmelhet, svakhet) til symptomene har forsvunnet.

«Intraoperative Floppy Iris Syndrome» (IFIS, en variant av «small pupil syndrome») er observert ved katarakt- og glaukomoperasjon hos enkelte pasienter som behandles med eller tidligere har blitt behandlet med tamsulosinhydroklorid. IFIS kan føre til økt risiko for øyekomplikasjoner under og etter operasjonen. Det anbefales derfor ikke å starte behandling med Solifenacin/Tamsulosin Newbury hos pasienter som skal opereres for katarakt eller glaukom. Seponering av behandlingen med Solifenacin/Tamsulosin Newbury 1 – 2 uker før en katarakt- eller glaukomoperasjon har anekdotisk vært ansett som nyttig, men fordelene ved seponering av behandlingen er ikke fastslått. Ved de innledende undersøkelsene før operasjonen bør kirurgene og det oftalmologiske teamet bringe på det rene om pasienter som skal gjennomgå en katarakt- eller glaukomoperasjon, behandles eller har vært behandlet med Solifenacin/Tamsulosin Newbury, slik at det kan iverksettes hensiktsmessige tiltak for å håndtere IFIS under operasjonen.

Solifenacin/Tamsulosin Newbury bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med moderate og potente CYP3A4-hemmere (se pkt 4.5) og bør ikke brukes i kombinasjon med potente CYP3A4-hemmere, f.eks. ketokonazol, hos pasienter som har fenotypen langsomme CYP2D6-omsettere, eller som bruker potente hemmere av CYP2D6, f.eks. paroksetin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med andre legemidler med antikolinerge egenskaper kan føre til mer uttalte terapeutiske effekter og bivirkninger. Etter seponering av behandling med Solifenacin/Tamsulosin Newbury bør det gå omkring en uke før antikolinerg behandling igangsettes. Den terapeutiske effekten av solifenacin kan bli redusert ved samtidig behandling med kolinerge reseptoragonister.

Interaksjoner med CYP3A4- og CYP2D6-hemmere

Samtidig administrering av solifenacin og ketokonazol (en potent CYP3A4-hemmer) (200 mg/dag) førte til en økning i C_{max} og areal under kurven (AUC) for solifenacin med en faktor på 1,4 og 2,0, mens ketokonazol i en dose på 400 mg/dag førte til en økning i C_{max} og AUC for solifenacin med en faktor på 1,5 og 2,8.

Samtidig administrering av tamsulosin og ketokonazol i en dose på 400 mg/dag førte til en økning i C_{max} og AUC for tamsulosin med en faktor på henholdsvis 2,2 og 2,8.

Siden samtidig administrering med potente CYP3A4-hemmere, som ketokonazol, ritonavir, nelfinavir og itraconazol, kan føre til økt eksponering for både solifenacin og tamsulosin, bør Solifenacin/Tamsulosin Newbury brukes med forsiktighet i kombinasjon med potente CYP3A4-hemmere.

Solifenacin/Tamsulosin Newbury bør ikke gis sammen med potente CYP3A4-hemmere hos pasienter som også har fenotypen langsomme CYP2D6-omsettere, eller som allerede bruker potente CYP2D6-hemmere.

Samtidig administrering av solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid og verapamil (en moderat CYP3A4-hemmer) førte til en økning i C_{max} og AUC for tamsulosin med en faktor på om lag 2,2 og en økning i C_{max} og AUC for solifenacin med en faktor på om lag 1,6. Solifenacin/Tamsulosin Newbury bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med moderate CYP3A4-hemmere.

Samtidig administrering av tamsulosin og den svake CYP3A4-hemmeren cimetidin (400 mg hver 6. time) førte til en økning i AUC for tamsulosin med en faktor på 1,44, men det var ingen signifikante endringer i C_{max} . Solifenacin/Tamsulosin Newbury kan brukes sammen med svake CYP3A4-hemmere.

Samtidig administrering av tamsulosin og den potente CYP2D6-hemmeren paroksetin (20 mg/dag) førte til en økning i C_{max} og AUC for tamsulosin med en faktor på henholdsvis 1,3 og 1,6. Solifenacin/Tamsulosin Newbury kan brukes sammen med CYP2D6-hemmere.

Effekten av enzyminduksjon på farmakokinetikken til solifenacin og tamsulosin er ikke studert. Siden solifenacin og tamsulosin metaboliseres av CYP3A4, kan det oppstå farmakokinetiske interaksjoner med CYP3A4-hmmere (f.eks. rifampicin) som kan redusere plasmakonsentrasjonen av solifenacin og tamsulosin.

Andre interaksjoner

De følgende utsagnene gjenspeiler den informasjonen som foreligger om de enkelte virkestoffene.

Solifenacin

- Solifenacin kan redusere effekten av legemidler som stimulerer motiliteten i mage-tarm-kanalen, som metoklopramid og cisaprid.
- *In vitro*-studier med solifenacin har vist at solifenacin ikke hemmer CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 ved terapeutiske konsentrasjoner. Det forventes derfor ingen interaksjoner mellom solifenacin og legemidler som metaboliseres av disse CYP-enzymene.
- Inntak av solifenacin endret ikke farmakokinetikken til *R*-warfarin eller *S*-warfarin, eller disse legemidlenes effekt på protrombintiden.
- Inntak av solifenacin viste ingen effekt på farmakokinetikken til digoksin.

Tamsulosin

- Samtidig administrering med andre α_1 -adrenoseptorantagonister kan ha hypotensiv effekt.
- *In vitro*, endret ikke diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin eller warfarin den frie fraksjonen av tamsulosin i humant plasma. Tamsulosin forandrer ikke den frie fraksjonen av diazepam, propranolol, triklormetiazid eller klormadinon. Diklofenak og warfarin kan imidlertid øke eliminasjonshastigheten til tamsulosin.
- Samtidig administrering med furosemid reduserer plasmanivået av tamsulosin, men ettersom nivået holder seg innenfor det normale området, er samtidig bruk akseptabelt.
- *In vitro*-studier med tamsulosin har vist at tamsulosin ikke hemmer CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 ved terapeutiske konsentrasjoner. Det forventes derfor ingen interaksjon mellom tamsulosin og legemidler som metaboliseres av disse CYP-enzymene.
- Det er ikke sett interaksjoner når tamsulosin er gitt samtidig med atenolol, enalapril eller teofyllin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Effekten av solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid på fertilitet er ikke fastslått. Dyrestudier med solifenacin eller tamsulosin indikerer ingen skadelige effekter på fertilitet og tidlig embryoutvikling (se pkt 5.3).

Det er observert ejakulasjonsproblemer i kliniske kort- og langtidsstudier med tamsulosin. Tilfeller av ejakulasjonsproblemer, retrograd ejakulasjon og ejakulasjonssvikt er rapportert etter markedsføring.

Graviditet og amming

Solifenacin/Tamsulosin Newbury er ikke indisert til bruk hos kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner med solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid. Pasientene bør imidlertid gjøres oppmerksomme på at det kan forekomme svimmelhet, tåkesyn, utmattelse og, mindre vanlig somnolens, som kan virke negativt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Solifenacin/Tamsulosin Newbury kan gi antikolinerge bivirkninger av vanligvis mild til moderat alvorlighetsgrad. De hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene som ble utført i forbindelse med utvikling av 6 mg solifenacinsuksinat/0,4 mg tamsulosinhydroklorid var munntørrehet (9,5 %), etterfulgt av forstoppelse (3,2 %) og dyspepsi (inkludert abdominalsmerter; 2,4 %). Andre vanlige bivirkninger er svimmelhet (inkludert vertigo; 1,4 %), tåkesyn (1,2 %), utmattelse (1,2 %) og ejakulasjonsproblemer (inkludert retrograd ejakulasjon; 1,5 %): Akutt urinretensjon (0,3 % mindre vanlig) er den mest alvorlige legemiddelbivirkningen som er sett ved behandling med solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid i kliniske studier.

Liste over bivirkninger i tabellform

I kolonnen 'hyppighet for solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid' i tabellen nedenfor beskrives legemiddelbivirkninger som er observert i de dobbeltblinde kliniske studiene som er utført i forbindelse med utvikling av solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid (basert på rapporter om behandlingsrelaterte bivirkninger, som ble rapportert av minst to pasienter og inntraff med større hyppighet enn i placebo i de dobbeltblinde studiene).

Kolonnene 'hyppighet for solifenacin' og 'hyppighet for tamsulosin' beskriver legemiddelbivirkninger som tidligere har vært rapportert med en av bestanddelene, (som presentert i preparatomtalen (SmPCer) for henholdsvis solifenacin 5 og 10 mg og tamsulosin 0,4 mg) og som også kan oppstå ved bruk av Solifenacin/Tamsulosin Newbury (noen av disse har ikke blitt observert i det kliniske utviklingsprogrammet for solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid).

Hyppigheten av bivirkninger er definert som følger: sært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Hyppighet av legemiddelbivirkninger observert ved utvikling av solifenacinsuksinat /tamsulosinhydroklorid	Hyppighet av bivirkninger observert med bestanddelene	
		Solifenacin 5 mg og 10 mg [#]	Tamsulosin 0,4 mg [#]
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Urinveisinfeksjon		Mindre vanlige	
Cystitt		Mindre vanlige	
Forstyrrelser i immunsystemet			
Anafylaktisk reaksjon		Ikke kjent*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Redusert appetitt		Ikke kjent*	
Hyperkalemi		Ikke kjent*	
Psykiatriske lidelser			
Hallusinasjon		Svært sjeldne*	
Forvirret tilstand		Svært sjeldne*	
Delirium		Ikke kjent*	
Nevrologiske sykdommer			
Svimmelhet	Vanlige	Sjeldne*	Vanlige
Somnolens		Mindre vanlige	
Dysgeusi		Mindre vanlige	
Hodepine		Sjeldne*	Mindre vanlige
Synkope			Sjeldne
Øyesykdommer			
Tåkesyn	Vanlige	Vanlige	Ikke kjent*

Organklasser / foretrukket betegnelse	Hyppighet av legemiddelbivirkninger observert ved utvikling av solifenacinsuksinat /tamsulosinhydroklorid	Hyppighet av bivirkninger observert med bestanddelene	
		Solifenacin 5 mg og 10 mg [#]	Tamsulosin 0,4 mg [#]
Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)			Ikke kjent*
Tørre øyne		Mindre vanlige	
Glaukom		Ikke kjent*	
Nedsatt syn			Ikke kjent*
Hjertesykdommer			
Palpitasjoner		Ikke kjent*	Mindre vanlige
Torsade de pointes		Ikke kjent*	
QT-forlengelse i elektrokardiogram		Ikke kjent*	
Atrieflimmer		Ikke kjent*	Ikke kjent*
Arytmi			Ikke kjent*
Takykardi		Ikke kjent*	Ikke kjent*
Karsykdommer			
Ortostatisk hypotensjon			Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Rhinitt			Mindre vanlige
Nasal tørrhet		Mindre vanlige	
Dyspné			Ikke kjent*
Dysfoni		Ikke kjent*	
Epistakse			Ikke kjent*
Gastrointestinale sykdommer			
Munntørrhet	Vanlige	Svært vanlige	
Dyspepsi	Vanlige	Vanlige	
Forstoppelse	Vanlig	Vanlige	Mindre vanlige
Kvalme		Vanlige	Mindre vanlige
Abdominale smerter		Vanlige	
Gastroøsofageal refluks		Mindre vanlige	
Diaré			Mindre vanlige
Tørr hals		Mindre vanlige	
Oppkast		Sjeldne*	Mindre vanlige
Obstruksjon i kolon		Sjeldne	
Fekal impaksjon		Sjeldne	
Ileus		Ikke kjent*	
Abdominalt ubehag		Ikke kjent*	
Sykdommer i lever og galleveier			
Leversykdom		Ikke kjent*	
Unormale leverfunksjonstester		Ikke kjent*	
Hud- og underhudssykdommer			
Kløe	Mindre vanlige	Sjeldne*	Mindre vanlige
Tørr hud		Mindre vanlige	
Utslett		Sjeldne*	Mindre vanlige
Urtikaria		Svært sjeldne*	Mindre vanlige
Angioødem		Svært sjeldne*	Sjeldne
Stevens-Johnson syndrom			Svært sjeldne
Erythema multiforme		Svært sjeldne*	Ikke kjent*

Organklasser / foretrukket betegnelse	Hyppighet av legemiddelbivirkninger observert ved utvikling av solifenacinsuksinat /tamsulosinhydroklorid	Hyppighet av bivirkninger observert med bestanddelene	
		Solifenacin 5 mg og 10 mg [#]	Tamsulosin 0,4 mg [#]
Eksfoliativ dermatitt		Ikke kjent*	Ikke kjent*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Muskelsvakhet		Ikke kjent*	
Sykdommer i nyre og urinveier			
Urinretensjon ^{***}	Mindre vanlige	Sjeldne	
Vannlatingsproblemer		Mindre vanlige	
Nedsatt nyrefunksjon		Ikke kjent*	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			
Ejakulasjonsproblemer, inkludert retrograd ejakulasjon og ejakulasjonssvikt	Vanlige		Vanlige
Priapisme			Svært sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Utmattelse	Vanlige	Mindre vanlige	
Perifert ødem		Mindre vanlige	
Asteni			Mindre vanlige

[#]: Legemiddelbivirkningene av solifenacin og tamsulosin som er tatt med i denne tabellen, er de legemiddelbivirkningene som er oppført i preparatomtalene for begge legemidlene.

^{*}: fra rapporter etter markedsføring. Ettersom disse spontant rapporterte bivirkningene er fra erfaring etter markedsføring over hele verden, er det ikke mulig å fastslå med sikkerhet hyppigheten av disse tilfellene og rollen til solifenacin eller tamsulosin og årsakssammenheng.

^{**}: fra rapporter etter markedsføring, observert under operasjoner ved katarakt og glaukom.

^{***}: se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler.

Langtidssikkerhet for solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid

Bivirkningsprofilen som ble observert ved behandling i opptil 1 år, tilsvarte den profilen som ble observert i studiene ved 12 uker. Kombinasjonen av solifenacinsuksinat og tamsulosinhydroklorid tolereres godt, og det er ingen spesifikke bivirkninger forbundet med langtidsbruk.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

For urinretensjon se pkt 4.4

Eldre personer

Den terapeutiske indikasjonen for Solifenacin/Tamsulosin Newbury, moderate til alvorlige symptomer ved blærefylling (vannlatingstrang, økt vannlatingsfrekvens) og blæretømming forbundet med benign prostatahyperplasi, er en sykdom som rammer eldre menn. Pasienter i alderen 45 til 91 år deltok i den kliniske utviklingen av kombinasjonen solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid, og gjennomsnittsalderen var 65 år. Bivirkningene i den eldre populasjonen var omtrent de samme som i den yngre populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med kombinasjonen solifenacin/tamsulosin kan potensielt gi alvorlige antikolinerge effekter og akutt hypotensjon. Den høyeste dosen som ble tatt ved et uhell i en klinisk studie, tilsvarte 126 mg solifenacinsuksinat og 5,6 mg tamsulosinhydroklorid. Denne dosen ble godt tolerert, og den eneste rapporterte bivirkningen var mild munntørrehet i 16 dager.

Behandling

Ved overdosering med solifenacin og tamsulosin bør pasienten behandles med aktivt kull. Mageskylling er nyttig dersom det gjennomføres innen 1 time, men det bør ikke fremkalles oppkast.

Som med andre antikolinerge legemidler kan symptomer på overdosering som skyldes bestanddelen solifenacin, behandles slik:

- Alvorlige sentrale antikolinerge bivirkninger, som hallusinasjoner eller uttalt eksitasjon behandles med fysostigmin eller karbakolin.
- Kramper eller uttalt eksitasjon; behandles med benzodiazepiner
- Respirasjonssvikt: behandles med kunstig åndedrett.
- Takykardi: behandles symptomatisk etter behov. Betablokkere bør brukes med forsiktighet, siden en samtidig overdosering med tamsulosin kan gi alvorlig hypotensjon.
- Urinretensjon: behandles med kateterisering.

Som med andre antimuskarine legemidler bør man ved overdosering være spesielt oppmerksom på pasienter med kjent risiko for QT-forlengelse (dvs. hypokalemi, bradykardi og samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet) og relevante eksisterende hjertesykdommer (dvs. myokardiell iskemi, arytm, kongestiv hjertesvikt).

Akutt hypotensjon, som kan oppstå etter overdosering på grunn av bestanddelen tamsulosin, bør behandles symptomatisk. Hemodialyse vil sannsynligvis ikke være til hjelp, siden tamsulosin i svært stor grad er bundet til plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: alfa-adrenoseptorantagonister, ATC-kode: G04C A53

Virkningsmekanisme

Solifenacin/Tamsulosin Newbury er en kombinasjonstablett med fast dose. Tabletten inneholder to virkestoffer: solifenacin og tamsulosin. Disse virkestoffene har uavhengige og komplementære virkningsmekanismer ved behandling av nedre urinveissymptomer (LUTS) forbundet med benign prostatahyperplasi, med symptomer ved blærefylling.

Solifenacin er en kompetitiv og selektiv antagonist for muskarine reseptorer og har ingen relevant affinitet for flere andre reseptorer, enzymer og ionekanaler som er testet. Solifenacin har høyest affinitet for muskarine M₃-reseptorer, etterfulgt av muskarine M₁- og M₂-reseptorer.

Tamsulosin er en alfa₁-adrenoseptorantagonist. Det bindes selektivt og kompetitivt til postsynaptiske alfa₁-adrenoseptorer, spesielt til undertypene alfa₁ og alfa_{1D}, og er en potent antagonist i vev i nedre urinveier.

Farmakodynamiske effekter

Solifenacin/Tamsulosin Newbury består av to virkestoffer med uavhengige og komplementære effekter ved LUTS forbundet med benign prostatahyperplasi, med symptomer ved blærefylling:

- Solifenacin letter problemer med blærefyllingen som skyldes at ikke-nevrontalt frigitt acetylkin aktivrer M₃-reseptorer i blæren. Ikke-nevrontalt frigitt acetylkin forsterker urotelets sensoriske funksjon og gir seg utslag i vannlatingstrang og hyppig vannlating.
- Tamsulosin bedrer symptomer ved blæretømming (øker den maksimale hastigheten på uringjennomstrømningen) ved at den fjerner obstruksjon ved å relaksere glatt muskulatur i prostata, blærehalsen og uretra. Legemidlet bedrer også symptomer ved blærefylling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten ble demonstrert i en pivotal fase 3-studie utført på pasienter med LUTS forbundet med benign prostatahyperplasi med symptomer ved blæretømming (obstruksjonssymptomer) og minst følgende grad av symptomer ved blærefylling (irritasjonssymptomer): ≥ 8 vannlatinger/24 timer og ≥ 2 episoder med vannlatingstrang/24 timer.

Solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid viste statistisk signifikante forbedringer fra utgangspunktet til studieslutt sammenlignet med placebo i de to primære endepunktene: total IPSS-score og total score for vannlatingstrang og frekvens, og på de sekundære endepunktene: vannlatingstrang, vannlatingfrekvens, gjennomsnittlig tømmingsvolum per vannlating, nokuri, IPSS-delscore for tømming, IPSS-delscore for fylling, livskvalitet i henhold til IPSS, OAB-q-score for plaget grad og OAB-q-score for helserelatert livskvalitet (HRQoL), inkludert alle delscorer (mestring, bekymring, søvn og sosialt).

Solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid viste større forbedring sammenlignet med tamsulosin OCAS med hensyn til total score for vannlatingstrang og frekvens, og med hensyn til vannlatingfrekvens, gjennomsnittlig tømmingsvolum per vannlating og IPSS-delscore for fylling. Dette var ledsaget av signifikante forbedringer i total score for livskvalitet i henhold til IPSS og OAB-Q, inkludert alle delscorer. Videre kom ikke solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid dårligere ut enn tamsulosin OCAS med hensyn til total IPSS ($p < 0,001$), som forventet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Solifenacinsuksinat/Tamsulosinhydroklorid

Informasjonen nedenfor beskriver de farmakokinetiske parameterna etter gjentatt dosering med solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid.

En studie av relativ biotilgjengelighet etter gjentatt dosering viste at administrering av solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid fører til tilsvarende eksponering som ved samtidig administrering av separate solifenacin og tamsulosin OCAS-tabletter i samme dose.

Absorpsjon

Etter gjentatt dosering av solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid varierte t_{max} for solifenacin mellom 4,27 timer og 4,76 timer i ulike studier, og t_{max} for tamsulosin varierte mellom 3,47 timer og 5,65 timer. De tilsvarende C_{max} -verdiene for solifenacin varierte mellom 26,5 ng/ml og 32,0 ng/ml, mens C_{max} for tamsulosin varierte mellom 6,56 ng/ml og 13,3 ng/ml. AUC-verdiene for solifenacin varierte mellom 528 ng/time/ml og 601 ng/time/ml, og mellom 97,1 ng/time/ml and 222 ng/time/ml for tamsulosin. Absolutt biotilgjengelighet for solifenacin er om lag 90 % mens for tamsulosin forventes det at 70 % til 79 % blir absorbert.

En studie av effekten av matinntak ved en enkeltdosering ble utført, der solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid ble administrert under fastende forhold, etter en frokost med lavt fett- og kaloriinnhold, og etter en frokost med høyt fett- og kaloriinnhold. Etter en frokost med høyt fett- og kaloriinnhold ble det observert en 54 % økning i C_{max} for tamsulosindelen av solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid sammenlignet med fastende forhold, mens AUC økte med 33 %. En frokost med lavt fett- og kaloriinnhold påvirket ikke farmakokinetikken til tamsulosin. Farmakokinetikken til solifenacindelen ble ikke påvirket av verken en frokost med lavt fett- og kaloriinnhold eller en frokost med høyt fett- og kaloriinnhold. Samtidig administrerin av solifenacin og tamsulosin OCAS førte til en økning i C_{max} med en faktor på 1,19, og en økning i AUC for tamsulosin med en faktor på 1,24 sammenlignet med AUC for

tamsulosin OCAS-tabletter administrert alene. Det var ingen holdepunkter for at tamsulosin påvirker farmakokinetikken til solifenacin.

Eliminasjon

Etter én administrering av solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid varierte $t_{1/2}$ for solifenacin fra 49,5 timer til 53,0 timer og for tamsulosin fra 12,8 timer til 14,0 timer.

Samtidig administrering av gjentatte doser med verapamil 240 mg én gang daglig og solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid førte til en 60 % økning i C_{max} og en 63 % økning i AUC for solifenacin, mens for tamsulosin økte C_{max} med 115 % og AUC med 122 %. Endringene i C_{max} og AUC anses ikke som klinisk relevante.

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra fase 3-studiene viste at variasjonen i farmakokinetikken til tamsulosin mellom forsøkspersonene, var forbundet med forskjeller i alder, høyde og plasmakonsentrasjone av α_1 -syre-glykoprotein. En økning i alder og α_1 -syre-glykoprotein var forbundet med en økning i AUC, mens en økning i høyde var forbundet med en reduksjon i AUC. De samme faktorene førte til tilsvarende endringer i farmakokinetikken til solifenacin. I tillegg var økninger i gamma-glutamyl-transpeptidase forbundet med høyere AUC-verdier. Disse endringer i AUC anses ikke som klinisk relevante.

Informasjon fra bruk av de enkelte virkestoffene som selvstendige legemidler utfyller de farmakokinetiske egenskapene til solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid:

Solifenacin

Absorpsjon

t_{max} for solifenacintabletter er uavhengig av dosen og oppnås 3 til 8 timer etter gjentatt dosering. C_{max} og AUC øker proporsjonalt med dosen mellom 5 og 40 mg. Absolutt biotilgjengelighet er om lag 90 %.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet til solifenacin etter intravenøs administrasjon er om lag 600 liter. Omtrent 98 % av solifenacin er bundet til plasmaproteiner, primært α_1 -syre-glykoprotein.

Biotransformasjon

Solifenacin har lav førstepassasje-effekt og metaboliseres sakte. Solifenacin metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig av CYP3A4. Det finnes imidlertid andre metaboliseringsveier som kan bidra til metabolismen av solifenacin. Systemisk clearance av solifenacin er omtrent 9,5 l/time. Etter peroral administrering er én farmakologisk aktiv (4R-hydroksysolifenacin) og tre inaktive metabolitter (N-glukuronid, N-oksidi og 4R-hydroksyl-N-oksidi av solifenacin) blitt identifisert i plasma i tillegg til solifenacin.

Eliminasjon

Etter én administrasjon av 10 mg solifenacin (^{14}C -merket) utskille rundt 70 % av radioaktivitet i urinen og 23 % i feces i løpet av 26 dager. I urinen utskille ca. 11 % av radioaktiviteten som uforandret virkestoff, ca. 18 % som N-oksidi-metabolitt, 9 % som 4R-hydroksy-N-oksidi-metabolitt og 8 % som 4R-hydroksy-metabolitt (aktiv metabolitt).

Tamsulosin

Absorpsjon

t_{max} for tamsulosin OCAS oppnås 4 til 6 timer etter gjentatt administrering av 0,4 mg/dag. C_{max} og AUC øker proporsjonalt med dosen mellom 0,4 og 1,2 mg. Absolutt biotilgjengelighet anslås å være om lag 57 %.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til tamsulosin etter intravenøs administrering er om lag 16 liter. Omtrent 99 % av tamsulosin er bundet til plasmaproteiner, primært α_1 -syre-glykoprotein.

Biotransformasjon

Tamsulosin har lav førstepassasje-effekt og metaboliseres sakte. Tamsulosin metaboliseres i stor grad i leveren, primært av CYP3A4 og CYP2D6. Systemisk clearance av tamsulosin er omtrent 2,9 l/t. Det meste av tamsulosin finnes i plasma som uendret virkestoff.

Ingen av metabolittene var mer aktive enn det opprinnelige stoffet.

Eliminasjon

Etter én enkeltdose med 0,2 mg tamsulosin (^{14}C -merket) utskilles om lag 76 % av radioaktivitet i urinen og 21 % i feces etter 1 uke. I urinen utskille ca. 9 % av radioaktiviteten som uendret tamsulosin, ca. 16 % som sulfat av o-deetylert-tamsulosin og 8 % som o-etoksyfenoksyeddiksyre.

Egenskaper i spesifikke pasientgrupper

Eldre personer

I de kliniske farmakologistudiene og de biofarmasøytiske studiene vareierte alderen på forsøkspersonene mellom 19 og 79 år. Etter administrering av solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid ble de høyeste gjennomsnittlige eksponeringsverdiene funnet hos eldre forsøkspersoner, men det var nesten fullstendig overlapping med enkeltverdier funnet hos yngre forsøkspersoner. Dette ble bekreftet ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra fase 2- og 3-studier. Solifenacin/Tamsulosin Newbury kan brukes til eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid

Solifenacin/Tamsulosin Newbury kan brukes til pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, men bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

De følgende utsagnene gjenspeiler den informasjonen som foreligger om de enkelte bestanddelen.

Solifenacin

AUC og $C_{\max}$ for solifenacin hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon er ikke signifikant forskjellig fra de verdiene som er funnet hos friske frivillige. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på ≤ 30 ml/min) var eksponeringen for solifenacin signifikant høyere enn i kontrollgruppen, med økninger i $C_{\max}$ på ca. 30 %, AUC på mer enn 100 % og $t_{1/2}$ på mer enn 60 %. Det ble observert en statistisk signifikant sammenheng mellom kreatininclearance og solifenacinclearance.

Farmakokinetikken er ikke studert hos pasienter som får hemodialysebehandling.

Tamsulosin

Farmakokinetikken til tamsulosin har blitt sammenlignet hos 6 forsøkspersoner med lett til moderat ($30 \geq \text{CrCl} < 70$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) eller moderat til alvorlig (≤ 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) nedsatt nyrefunksjon og 6 friske forsøkspersoner ($\text{CrCl} > 90$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$). Det ble observert en endring i samlet plasmakonsentrasjon av tamsulosin som følge av endret binding til α_1 -syre-glykoproteiner, men den ubundne (aktive) konsentrasjonen av tamsulosinhydroklorid, samt reell clearance, var relativt konstant. Pasienter med nyresykdom i siste stadium ($\text{CrCl} < 10$ ml/min, $1,73 \text{ m}^2$) er ikke studert.

Nedsatt leverfunksjon

Solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid

Solifenacin/Tamsulosin Newbury kan brukes hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, men er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Farmakokinetikken til solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. De følgende utsagnene gjenspeiler den informasjon som foreligger om de enkelte bestanddelene med hensyn til nedsatt leverfunksjon.

Solifenacin

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score på 7 til 9) ble $C_{\max}$ ikke påvirket, AUC økte med 60 %, og $t_{1/2}$ ble fordoblet. Farmakokinetikken til solifenacin er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Tamsulosin

Farmakokinetikken til tamsulosin har blitt sammenlignet hos 8 forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score på 7 til 9) og 8 friske forsøkspersoner. Det ble observert en endring i samlet plasmakonsentrasjon av tamsulosin som følge av endret bindning til α_1 -syre-glykoprotein, men det var ingen signifikant endring i den ubundne (aktive) konsentrasjonen av tamsulosin, kun en beskjeden (32 %) endring i reell clearance av ubundet tamsulosin. Tamsulosin er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført prekliniske studier med solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid. Solifenacin og tamsulosin har blitt omfattende evaluert hver for seg i toksisitetstester på dyr, og funnene var forenlige med den kjente farmakologiske virkningen. Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, fertilitet, embryoføtal utvikling, gentoksisitet og karsinogenisitet, og gir ikke grunn til å frykte en potenserende eller synergistisk effekt på bivirkningene når solifenacin og tamsulosin kombineres.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tamsulosin-laget med modifisert frisetting

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Makrogol, høymolekylært

Kolloidal, vannfri silica (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Butylhydroksytoluen

Solifenacin-laget med øyeblikkelig frisetting

Kalsiumhydrogenfosfat (E341)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Silika, kolloidal vannfri

Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert (E463)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)

Makrogol

Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Eske som inneholder PA/aluminium/PVC/aluminium blister eller PA/aluminium/PVC/aluminium perforert endoseblister.

Pakninger med 30, 90 eller 100 tabletter (blisterpakninger).

Pakninger med 30 x 1, 90 x 1 eller 100 x 1 tabletter (endoseblisterpakninger).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Newbury Pharmaceuticals AB
Medicon Village
223 81 Lund
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

21-14085

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. april 2023

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

10.11.2023