

1. LEGEMIDLETS NAVN

Urisotam 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, preget med "6 04" på den ene siden og med en diameter på 9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne menn, inkludert eldre

Én Urisotamtablett (6 mg/0,4 mg) én gang daglig, uavhengig av måltider. Maksimal daglig dose av Urisotam er én 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 imidlertid godt kjent (se pkt. 5.2). Urisotam kan brukes hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 30 ml/minutt). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/minutt) bør behandles med forsiktighet, og maksimal daglig dose av Urisotam hos disse pasientene er én 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). Urisotam 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 av Urisotam hos disse pasientene er én tablett (6 mg/0,4 mg). Bruk av Urisotam er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score > 9) (se pkt. 4.3).

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

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

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid hos barn og ungdom.

Administrasjonsmåte

Urisotam er til oral bruk. Tabletten med modifisert frisetting skal svelges hel 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 sterk cytokrom P450 (CYP) 3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol (se pkt. 4.5)
- Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon som samtidig behandles med en sterk CYP3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol (se pkt. 4.5)
- Pasienter med alvorlige gastrointestinale sykdommer (inkludert toksisk megakolon), myasthenia gravis eller trangvinkelglaukom og pasienter med risiko for disse sykdommene
- Pasienter med tidligere ortostatisk hypotensjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Urisotam bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- risiko for urinretensjon
- gastrointestinal obstruktiv sykdom
- 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 nyresykdom) bør vurderes før behandling med Urisotam igangsettes. Ved urinveisinfeksjon bør egnet antibakteriell behandling innledes.

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

Angioødem med luftveisobstruksjon er rapportert hos noen pasienter som behandles med solifenacinsuksinat og tamsulosin. Dersom angioødem forekommer, bør Urisotam 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 Urisotam seponeres og hensiktsmessig behandling og/eller hensiktsmessige tiltak iverksettes.

Som med andre alfa1-adrenoseptorantagonister kan det i enkelte tilfeller under behandling med tamsulosin forekomme blodtrykksfall, som i sjeldne tilfeller kan føre til synkope. Pasienter som starter behandling med Urisotam, bør rådes til å sitte 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 Urisotam hos pasienter som skal opereres for katarakt eller glaukom. Seponering av behandlingen med Urisotam 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 Urisotam, slik at det kan iverksettes hensiktsmessige tiltak for å håndtere IFIS under operasjonen.

Urisotam bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med moderate og sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5) og bør ikke brukes i kombinasjon med sterke CYP3A4-hemmere, f.eks. ketokonazol, hos pasienter som har fenotypen langsom CYP2D6-metabolisme, eller som bruker sterke 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 Urisotam 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 sterk CYP3A4-hemmer) (200 mg/dag) førte til en økning i C_{max} og 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 sterke CYP3A4-hemmere, som ketokonazol, ritonavir, nelfinavir og itraconazol, kan føre til økt eksponering for både solifenacin og tamsulosin, bør Urisotam brukes med forsiktighet i kombinasjon med sterke CYP3A4-hemmere. Urisotam bør ikke gis sammen med sterke CYP3A4-hemmere hos pasienter som har fenotypen langsom CYP2D6-metabolisme, eller som allerede bruker sterke 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 ca. 2,2 og en økning i C_{max} og AUC for solifenacin med en faktor på ca. 1,6. Urisotam 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} . Urisotam kan brukes sammen med svake CYP3A4-hemmere.

Samtidig administrering av tamsulosin og den sterke 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. Urisotam 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-inducere (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 alfa1-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 endrer 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 normalområdet, 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 interaksjoner 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 har ikke blitt 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

Urisotam er ikke indisert til bruk hos kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Urisotam kan gi antikolinerge bivirkninger av vanligvis mild til moderat alvorlighetsgrad. De hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene som ble utført ved utvikling av kombinasjonen 6 mg solifenacinsuksinat / 0,4 mg tamsulosinhydroklorid, var munntørhet (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 %), fatigue (1,2 %) og ejakulasjonsproblemer (inkludert retrograd ejakulasjon, 1,5 %). Akutt urinretensjon (0,3 %, mindre vanlig) er den mest alvorlige bivirkningen sett ved behandling med solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid i kliniske studier.

Bivirkningstabell

Kolonnen "Bivirkningsfrekvens observert ved utvikling av solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid" i tabellen nedenfor viser bivirkninger observert i de dobbeltblindede kliniske studiene utført ved utvikling av solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid (basert på rapporter om behandlingsrelaterte bivirkninger, som ble rapportert av minst to pasienter og med høyere frekvens enn for placebo i de dobbeltblindede studiene).

Kolonnene under "Bivirkningsfrekvens observert med virkestoffene separat" viser bivirkninger tidligere rapportert med ett av virkestoffene (som presentert i preparatomtalen for henholdsvis solifenacin 5 og 10 mg og tamsulosin 0,4 mg), som også kan oppstå ved bruk av Urisotam (noen av disse har ikke blitt observert i det kliniske utviklingsprogrammet for solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid).

Frekvensen av bivirkninger er definert som følger: svært 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 ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Bivirkningsfrekvens observert ved utvikling av solifenacinsuksinat/ tamsulosin- hydroklorid	Bivirkningsfrekvens observert med virkestoffene separat	
		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			
Hallusinasjoner		Svært sjeldne*	
Forvirringstilstand		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*
Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)			Ikke kjent**
Tørre øyne		Mindre vanlige	
Glaukom		Ikke kjent*	
Nedsatt syn			Ikke kjent*
Hjertesykdommer			
Palpitasjoner		Ikke kjent*	Mindre vanlige

Organklasser / foretrukket betegnelse	Bivirkningsfrekvens observert ved utvikling av solifenacinsuksinat/ tamsulosin- hydroklorid	Bivirkningsfrekvens observert med virkestoffene separat	
		Solifenacin 5 mg og 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
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	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Kvalme		Vanlige	Mindre vanlige
Abdominalmerter		Vanlige	
Gastroøsofageal reflukssykdom		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 leverfunksjonsprøver		Ikke kjent*	
Hud- og underhudssykdommer			
Pruritus	Mindre vanlige	Sjeldne*	Mindre vanlige
Tørr hud		Mindre vanlige	
Utslett		Sjeldne*	Mindre vanlige
Urtikaria		Svært sjeldne*	Mindre vanlige
Angioødem		Svært sjeldne*	Sjeldne
Stevens-Johnsons syndrom			Svært sjeldne
Erythema multiforme		Svært sjeldne*	Ikke kjent*
Eksfoliativ dermatitt		Ikke kjent*	Ikke kjent*

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Bivirkningsfrekvens observert ved utvikling av solifenacinsuksinat/ tamsulosin- hydroklorid	Bivirkningsfrekvens observert med virkestoffene separat	
		Solifenacin 5 mg og 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
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			
Fatigue	Vanlige	Mindre vanlige	
Perifert ødem		Mindre vanlige	
Asteni			Mindre vanlige

#: Bivirkningene av solifenacin og tamsulosin tatt med i denne tabellen er bivirkningene oppført i preparatomtalene for begge legemidlene.

*: fra rapporter etter markedsføring. Ettersom disse spontanrapporterte hendelsene er fra etter markedsføring over hele verden, kan frekvensen av hendelsene og årsakssammenheng med solifenacin eller tamsulosin ikke fastslås med sikkerhet.

**: fra rapporter etter markedsføring, observert under katarakt- og glaukomoperasjon.

***: se pkt. 4.4.

Langtidssikkerhet for solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid

Bivirkningsprofilen som ble observert ved behandling i opptil 1 år, tilsvarte profilen som ble observert i 12 ukersstudiene. Kombinasjonen av solifenacinsuksinat og tamsulosinhydroklorid tolereres godt, og ingen spesifikke bivirkninger har vært forbundet med langtidsbruk.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

For urinretensjon, se pkt. 4.4.

Eldre

Den terapeutiske indikasjonen for Urisotam, 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 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 av solifenacin og 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 solifenacinkomponenten, 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 forlenger QT-intervallet) og relevant underliggende hjertesykdom (dvs. myokardiskemi, arytmi, kongestiv hjertesvikt).

Akutt hypotensjon, som kan oppstå etter overdosering på grunn av tamsulosinkomponenten, 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: alfablokkere, ATC-kode: G04CA53

Virkningsmekanisme

Urisotam er en kombinasjonstablett med fast dose, som 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 alfa1A og alfa1D, og er en sterk antagonist i vev i nedre urinveier.

Farmakodynamiske effekter

Urisotam tabletter inneholder 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 urinstrømmen) 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 i de sekundære endepunktene, vannlatingstrang, vannlatingfrekvens, gjennomsnittlig volum per vannlating, nokturi, IPSS-delscore for tømming, IPSS-delscore for fylling, livskvalitet i henhold til IPSS, spørreskjema for overaktiv blære (OAB-q)-score for plager og OAB-q-score for helserelatert livskvalitet, inkludert alle delscorer (mestring, bekymring, søvn og sosialt).

Solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid viste større forbedring sammenlignet med tamsulosin OCAS (Oral Controlled Absorption System) med hensyn til total score for vannlatingstrang og frekvens, og med hensyn til vannlatingfrekvens, gjennomsnittlig volum 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 for helserelatert livskvalitet, 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 parameterne 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 tabletter med solifenacin og tamsulosin OCAS 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 og 222 ng.time/ml for tamsulosin. Absolutt biotilgjengelighet for solifenacin er ca. 90 %, mens for tamsulosin forventes det at 70 % til 79 % blir absorbert.

En studie av effekten av matinntak ved en enkeltdose 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 54 % økning i C_{max} for tamsulosinkomponenten 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 solifenacinkomponenten ble ikke påvirket av verken en frokost med lavt fett- og kaloriinnhold eller en frokost med høyt fett- og kaloriinnhold.

Samtidig administrering 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 60 % økning i $C_{\max}$ og 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 populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra fase 3-studiene viste at variasjonen i farmakokinetikken til tamsulosin mellom forsøkspersonene var forbundet med forskjeller i alder, høyde og plasmakonsentrasjon av α 1-surt glykoprotein. En økning i alder og α 1-surt 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 gammaglutamyltranspeptidase forbundet med høyere AUC-verdier. Disse endringene i AUC anses ikke som klinisk relevante.

Informasjon fra bruk av de enkelte virkestoffene som separate 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 ca. 90 %.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet til solifenacin etter intravenøs administrasjon er ca. 600 liter. Omtrent 98 % av solifenacin er bundet til plasmaproteiner, primært α 1-surt glykoprotein.

Biotransformasjon

Solifenacin har lav førstepassasje-effekt og metaboliseres sakte. Solifenacin metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig av CYP3A4. Det finnes imidlertid andre metabolismeveier som kan bidra til av solifenacins metabolisme. Systemisk clearance av solifenacin er ca. 9,5 liter/time. Etter peroral administrering har 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) utskilles rundt 70 % av radioaktiviteten i urinen og 23 % i feces i løpet av 26 dager. I urinen utskilles 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 dosering med 0,4 mg/dag. $C_{\max}$ og AUC øker proporsjonalt med dosen mellom 0,4 og 1,2 mg. Absolutt biotilgjengelighet anslås å være ca. 57 %.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til tamsulosin etter intravenøs administrering er ca. 16 liter. Omtrent 99 % av tamsulosin er bundet til plasmaproteiner, primært α 1-surt 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 liter/time. Det meste av tamsulosin finnes i plasma som uendret virkestoff. Ingen av metabolittene var mer aktive enn det opprinnelige virkestoffet.

Eliminasjon

Etter én enkeltdose med 0,2 mg tamsulosin (14C-merket) utskilles ca. 76 % av radioaktivitet i urinen og 21 % i feces etter 1 uke. I urinen utskilles 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

I de kliniske farmakologiske og biofarmasøytiske studiene varierte 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 populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra fase 2- og 3-studier. Urisotam kan brukes til eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid

Urisotam 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 har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. De følgende utsagnene gjenspeiler informasjonen som foreligger om enkeltkomponentene med hensyn til nedsatt nyrefunksjon.

Solifenacin

AUC og C_{max} for solifenacin hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon er ikke signifikant forskjellig fra verdiene som er funnet hos friske forsøkspersoner. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/minutt) 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 har ikke blitt studert hos pasienter som får hemodialysebehandling.

Tamsulosin

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

Nedsatt leverfunksjon

Solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid

Urisotam kan brukes hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, men er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til solifenacinsuksinat/tamsulosinhydroklorid har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. De følgende utsagnene gjenspeiler informasjonen som foreligger om enkeltkomponentene 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 har ikke blitt 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 binding til α_1 -surt 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 har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tamsulosinlag – lag for modifisert frisetting

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)

Makrogol, høymolekulær

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Magnesiumstearat (E 470b)

Butylhydroksytoluen (E 321)

Solifenacinlag – lag for umiddelbar frisetting

Kalsiumhydrogenfosfat (E 341)

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert (E 463)

Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering

Hypromellose (E 464)

Makrogol

Rødt jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddel krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Eske inneholdende PA/aluminium/PVC/aluminium blisterpakninger eller
PA/aluminium/PVC/aluminium perforerte endoseblistre.

Pakningsstørrelse med 30 eller 90 tabletter (i blisterpakninger)

Pakningsstørrelse med 30 x 1 eller 90 x 1 tabletter (i perforerte endoseblistre)

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

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14426

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

12.04.2023

10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2023