

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamsunorm Combi, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera warstwę 6 mg solifenacyny bursztynianu, co odpowiada 4,5 mg solifenacyny oraz warstwę 0,4 mg tamsulosyny chlorowodorku, co odpowiada 0,37 mg tamsulosyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Każda tabletki powlekana jest czerwona, okrągła, obustronnie wypukła, ma średnicę 9 mm i wytłoczony symbol „6 04” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napelnienia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang.: *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Dorośli mężczyźni, w tym osoby w podeszłym wieku*

Jedna tabletki produktu leczniczego Tamsunorm Combi (6 mg+0,4 mg) raz na dobę, przyjmowana doustnie, niezależnie od posiłków. Maksymalna dawka dobową to jedna tabletki produktu leczniczego Tamsunorm Combi (6 mg+0,4 mg).

Tabletkę należy połknąć w całości, nie należy jej rozgryzać ani żuć. Tabletki nie należy rozkruszać.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku. Natomiast dobrze znany jest wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę poszczególnych substancji czynnych (patrz punkt 5.2). Solifenacyny bursztynian w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem można stosować u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min). Należy zachować ostrożność stosując złożony produkt leczniczy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤30ml/min), a maksymalna dawka dobową u tych pacjentów to jedna tabletki produktu leczniczego Tamsunorm Combi (6 mg+0,4 mg) (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę solifenacyny bursztynianu w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem. Natomiast dobrze znany jest wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę poszczególnych substancji czynnych (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy zawierający solifenacynę w skojarzeniu z tamsulosyną można

stosować u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby ( $\leq 7$  punktów w skali Child-Pugh). Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów w skali Child-Pugh), a maksymalna dawka dobowa u tych pacjentów to jedna tabletkę produktu leczniczego Tamsunorm Combi (6 mg+0,4 mg). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ( $> 9$  punktów w skali Child-Pugh) stosowanie solifenacyny bursztynianu w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### *Umiarkowanie silne i silne inhibitory cytochromu P450 3A4*

Nie należy stosować większej dawki produktu leczniczego Tamsunorm Combi niż jedna tabletkę (6 mg+0,4 mg) na dobę. Należy zachować ostrożność stosując solifenacyny bursztynian w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem u pacjentów leczonych jednocześnie umiarkowanie silnymi lub silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4, takimi jak werapamil, ketokonazol, rytonawir, nelfinawir, itrakonazol (patrz punkt 4.5).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma odpowiedniego wskazania do stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem u dzieci i młodzieży.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Pacjenci z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci poddawani hemodializie (patrz punkt 5.2).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy jednocześnie są leczeni silnym inhibitorem cytochromu P450(CYP) 3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5).
- Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy jednocześnie są leczeni silnym inhibitorem CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami żołądka lub jelit (w tym z toksycznym rozszerzeniem okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, oraz pacjenci, u których istnieje ryzyko wystąpienia tych chorób.
- Pacjenci z hipotonią ortostatyczną w wywiadzie.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować ostrożność stosując solifenacyny bursztynian w skojarzeniu z tamsulosyną chlorowodorkiem:

- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- u pacjentów, u których występuje ryzyko zatrzymania moczu;
- u pacjentów z zaburzeniami drożności żołądka lub jelit;
- u pacjentów, u których występuje ryzyko zmniejszenia motoryki przewodu pokarmowego;
- u pacjentów z przepukliną rozworu przełykowego i (lub) refluksem przełyku i (lub) u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze (np. z grupy bisfosfonianów), które mogą powodować lub nasilać stan zapalny przełyku;
- u pacjentów z neuropatią wegetatywną.

Należy przeprowadzić badanie przedmiotowe pacjenta w celu wykluczenia obecności innych chorób, które mogą wywoływać objawy podobne do objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem należy wykluczyć inne przyczyny częstego oddawania moczu (niewydolność serca lub choroba nerek). W przypadku zakażenia układu moczowego należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniej występujący zespół wydłużonego odstępu QT lub hipokaliemia, podczas stosowania solifenacyny bursztynianu obserwowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *Torsade de Pointes*.

U niektórych pacjentów stosujących solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego ze zwężeniem dróg oddechowych. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy przerwać leczenie i nie należy wznawiać stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem. Należy zastosować odpowiednie leczenie i (lub) inne konieczne środki.

U niektórych pacjentów stosujących solifenacyny bursztynian zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznej. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje anafilaktyczne, należy przerwać stosowanie skojarzenia solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem i zastosować odpowiednie leczenie i (lub) inne konieczne środki.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów adrenergicznych typu  $\alpha_1$ , w pojedynczych przypadkach podczas stosowania tamsulosyny może dojść do nagłego zmniejszenia ciśnienia krwi, co rzadko może prowadzić do utraty przytomności. Pacjentów rozpoczynających leczenie skojarzeniem solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem należy uprzedzić, aby w razie wystąpienia pierwszych objawów hipotonii ortostatycznej (zawroty głowy, osłabienie) usiedli lub położyli się, do czasu ustąpienia objawów.

U niektórych pacjentów, stosujących tamsulosyny chlorowodorek obecnie lub w przeszłości, podczas operacji usunięcia zaćmy lub jaskry obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS). Zespół IFIS może zwiększać ryzyko komplikacji podczas operacji oka oraz ryzyko powikłań pooperacyjnych. Dlatego nie zaleca się rozpoczynania stosowania solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem u pacjentów, u których zaplanowano chirurgiczne leczenie zaćmy lub jaskry. Uważa się, że odstawienie skojarzenia solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem na 1-2 tygodnie przed operacją zaćmy może być pomocne, jednak nie określono korzyści wynikających z przerywania leczenia. Podczas badania przedoperacyjnego, zespół lekarzy okulistów lub chirurgów powinien wziąć pod uwagę to, czy pacjent z zaplanowanym leczeniem chirurgicznym jaskry lub zaćmy aktualnie stosuje lub wcześniej stosował solifenacyny bursztynian w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem, aby zapewnić odpowiednie środki na wypadek wystąpienia zespołu IFIS podczas zabiegu chirurgicznego.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy zawierający skojarzenie solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem jednocześnie z umiarkowanie silnymi i silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5), natomiast nie należy stosować skojarzenia solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem razem z silnymi inhibitorami CYP3A4, np. z ketokonazolem, u pacjentów z fenotypowo uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu z udziałem CYP2D6, lub u pacjentów, którzy przyjmują silne inhibitory CYP2D6, np. paroksetynę.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o właściwościach cholinolitycznych może nasilać działanie terapeutyczne oraz działania niepożądane. Po zakończeniu stosowania solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem należy zrobić około jednodobną przerwę przed rozpoczęciem leczenia antycholinergicznego. Działanie lecznicze solifenacyny może być słabsze w przypadku jednoczesnego stosowania agonistów receptorów cholinergiczych.

##### *Interakcje z inhibitorami CYP3A4 i CYP2D6*

Jednoczesne podawanie solifenacyny z ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) (200 mg na dobę) powodowało 1,4- i 2,0-krotny wzrost stężenia  $C_{max}$  i pola powierzchni pod krzywą (AUC) solifenacyny, natomiast podawanie ketokonazolu w dawce 400 mg na dobę powodowało 1,5- i 2,8-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i AUC solifenacyny.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny i ketokonazolu w dawce 400 mg na dobę powodowało odpowiednio 2,2- i 2,8-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i AUC tamsulosyny.

Ponieważ jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol, rytonawir, nelfinawir, itrakonazol, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji zarówno na solifenacynę jak

i tamsulosynę, należy zachować ostrożność stosując skojarzenie solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem razem z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4. Nie należy podawać skojarzenia solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 pacjentom z fenotypowo uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu przy udziale CYP2D6 lub pacjentom, którzy już stosują inhibitory CYP2D6.

Jednoczesne podawanie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku z werapamilem (umiarkowanie silnym inhibitorem CYP3A4) powodowało w przybliżeniu 2,2-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i AUC tamsulosyny i około 1,6-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i AUC solifenacyny. Należy zachować ostrożność stosując skojarzenie solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem jednocześnie z umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A4.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny ze słabym inhibitorem CYP3A4 cymetydyną (400 mg, co 6 godzin), powodowało 1,44-krotne zwiększenie AUC tamsulosyny, podczas gdy  $C_{max}$  nie zmieniło się w sposób istotny. Solifenacyny bursztynian w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem można stosować jednocześnie ze słabymi inhibitorami CYP3A4.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny z silnym inhibitorem CYP2D6 paroksetyną (20 mg na dobę), powodowało odpowiednio 1,3- i 1,6-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i AUC tamsulosyny. Solifenacyny bursztynian w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem można stosować z inhibitorami CYP2D6.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu indukcji enzymatycznej na farmakokinetykę solifenacyny i tamsulosyny. Ponieważ solifenacyna i tamsulosyna są metabolizowane z udziałem CYP3A4, mogą wystąpić interakcje farmakokinetyczne z substancjami indukującymi CYP3A4 (np. z ryfampicyną), które mogą zmniejszać stężenia solifenacyny i tamsulosyny w osoczu.

#### *Inne rodzaje interakcji*

Poniższe informacje przedstawiono na podstawie dostępnych danych dotyczących poszczególnych substancji czynnych.

#### Solifenacyna

- Solifenacyna może zmniejszać działanie produktów leczniczych stymulujących motorykę przewodu pokarmowego, takich jak metoklopramid i cyzapryd.
- Badania *in vitro* wykazały, że w stężeniach terapeutycznych solifenacyna nie hamuje działania CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4. Dlatego, nie należy się spodziewać interakcji pomiędzy solifenacyną a produktami leczniczymi metabolizowanymi przez wymienione enzymy cytochromu.
- Przyjmowanie solifenacyny nie wpływało na farmakokinetykę R-warfaryny ani S-warfaryny, i nie zmieniało ich wpływu na czas protrombinowy.
- Przyjmowanie solifenacyny nie wpływało w żaden sposób na farmakokinetykę digoksyny.

#### Tamsulosyna

- Jednoczesne podawanie z antagonistami receptorów adrenergicznych typu  $\alpha_1$  może prowadzić do działania hipotensyjnego.
- W badaniach *in vitro*, diazepam, propranol, trichlormetiazyd, chlormadynon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid, symwastatyna i warfaryna nie wpływały na stężenie wolnej frakcji tamsulosyny w ludzkim osoczu. Tamsulosyna nie wpływa na stężenie wolnej frakcji diazepam, propranololu, trichlormetiazydu oraz chlormadynonu. Jednakże diklofenak i warfaryna mogą zwiększać wydalanie tamsulosyny z organizmu.
- Jednoczesne podawanie z furosemidem powoduje zmniejszenie stężenia tamsulosyny w osoczu, ale dopóki stężenie utrzymuje się w granicach normy, dopuszcza się jednoczesne stosowanie.
- Badania *in vitro* wykazały, że w stężeniach terapeutycznych tamsulosyna nie hamuje działania CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4. Dlatego, nie należy się spodziewać interakcji pomiędzy tamsulosyną a produktami leczniczymi metabolizowanymi przez wymienione enzymy cytochromu.
- Nie obserwowano interakcji w przypadku jednoczesnego podawania tamsulosyny z atenololem, enalaprylem ani teofiliną.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### *Płodność*

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu solifenacyny ani tamsulosyny na płodność i wczesny rozwój embrionalny (patrz punkt 5.3).

Zarówno w krótkotrwałych, jak i w długotrwałych badaniach klinicznych prowadzonych z tamsulosyną obserwowano zaburzenia ejakulacji. Przypadki zaburzeń wytrysku, wytrysku wstecznego oraz braku wytrysku zgłaszano po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

### *Ciąża i karmienie piersią*

Produkt leczniczy złożony z solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego złożonego z solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy, niewyraźnego widzenia, zmęczenia i - niezbyt często - senności, które to objawy mogą negatywnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Skojarzenie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru może powodować działania niepożądane, najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, będące wynikiem działania antycholinergicznego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych, przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru, były: suchość w jamie ustnej (9,5%), a w dalszej kolejności zaparcia (3,2%) oraz niestrawność (włącznie z bólem brzucha, 2,4%). Inne, często występujące działania niepożądane to zawroty głowy (w tym zawroty układowe, 1,4%), niewyraźne widzenie (1,2%), zmęczenie (1,2%) oraz zaburzenia wytrysku (w tym wytrysk wsteczny, 1,5%). Ostre zatrzymanie moczu (0,3%, niezbyt często) to najcięższe działanie niepożądane, jakie obserwowano podczas stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru w badaniach klinicznych.

### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

W tabeli poniżej, dane zamieszczone w kolumnie opisanej jako „Częstość działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru” dotyczą działań niepożądanych, jakie obserwowano w trakcie badań klinicznych przed dopuszczeniem produktu leczniczego do obrotu, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych mających związek z podawanym lekiem, które pochodziły od co najmniej dwóch pacjentów, i których częstość występowania była większa od placebo w badaniach z podwójnie ślepą próbą).

Dane zawarte w kolumnach opisanych jako „Solifenacyna 5 mg i 10 mg” oraz „Tamsulosyna 5 mg i 10 mg”, dotyczą działań niepożądanych, które wcześniej zgłaszano po stosowaniu pojedynczych substancji czynnych, a które również mogą wystąpić w czasie stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru (niektórych z nich nie obserwowano w trakcie badań klinicznych przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru).

Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ),

bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA/ Preferowany termin	Częstość działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru	Częstość działań niepożądanych poszczególnych substancji czynnych	
		Solifenacyna 5 mg i 10 mg <sup>#</sup>	Tamsulosyna 0,4 mg <sup>#</sup>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
Zakażenie układu moczowego		Niezbyt często	
Zapalenie pęcherza moczowego		Niezbyt często	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			
Reakcja anafilaktyczna		Częstość nieznana*	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
Zmniejszony apetyt		Częstość nieznana*	
Hiperkaliemia		Częstość nieznana*	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
Omamy		Bardzo rzadko*	
Stan dezorientacji		Bardzo rzadko*	
Majaczenie		Częstość nieznana*	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
Zawroty głowy	Często	Rzadko*	Często
Senność		Niezbyt często	
Zaburzenia smaku		Niezbyt często	
Ból głowy		Rzadko*	Niezbyt często
Omdlenie			Rzadko
<b>Zaburzenia oka</b>			
Niewyraźne widzenie	Często	Często	Częstość nieznana*
Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (IFIS)			Częstość nieznana**
Suchość oka		Niezbyt często	
Jaskra		Częstość nieznana*	
Zaburzenia widzenia			Częstość nieznana*
<b>Zaburzenia serca</b>			
Kołatanie serca		Częstość nieznana*	Niezbyt często
Zaburzenia rytmu typu <i>Torsade de Pointes</i>		Częstość nieznana*	
Wydłużenie odstępu QT w EKG		Częstość nieznana*	
Migotanie przedsionków		Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
Arytmia			Częstość nieznana*
Częstoskurcz		Częstość nieznana*	Częstość nieznana*

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA/ Preferowany termin	Częstość działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru	Częstość działań niepożądanych poszczególnych substancji czynnych	
		Solifenacyna 5 mg i 10 mg <sup>#</sup>	Tamsulosyna 0,4 mg <sup>#</sup>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
Hipotonia ortostatyczna			Niezbyt często
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
Zapalenie błony śluzowej nosa			Niezbyt często
Suchość błony śluzowej nosa		Niezbyt często	
Duszność			Częstość nieznana*
Dysfonia		Częstość nieznana*	
Krwawienie z nosa			Częstość nieznana*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
Suchość w jamie ustnej	Często	Bardzo często	
Niestrawność	Często	Często	
Zaparcia	Często	Często	Niezbyt często
Nudności		Często	Niezbyt często
Ból brzucha		Często	
Choroba refluksowa przełyku		Niezbyt często	
Biegunka			Niezbyt często
Suchość w gardle		Niezbyt często	
Wymioty		Rzadko*	Niezbyt często
Niedrożność okrężnicy		Rzadko	
Kamienie kałowe		Rzadko	
Niedrożność jelit		Częstość nieznana*	
Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej		Częstość nieznana*	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			
Zaburzenia czynności wątroby		Częstość nieznana*	
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby		Częstość nieznana*	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
Świąd	Niezbyt często	Rzadko*	Niezbyt często
Suchość skóry		Niezbyt często	
Wysypka		Rzadko*	Niezbyt często
Pokrzywka		Bardzo rzadko*	Niezbyt często
Obrzęk naczynioruchowy		Bardzo rzadko*	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona			Bardzo rzadko
Rumień wielopostaciowy		Bardzo rzadko*	Częstość nieznana*
Złuszczające zapalenie skóry		Częstość nieznana*	Częstość nieznana*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
Oslabienie mięśni		Częstość nieznana*	

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA/ Preferowany termin	Częstość działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku	Częstość działań niepożądanych poszczególnych substancji czynnych	
		Solifenacyna 5 mg i 10 mg <sup>#</sup>	Tamsulosyna 0,4 mg <sup>#</sup>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			
Zatrzymanie moczu***	Niezbyt często	Rzadko	
Trudności w oddawaniu moczu		Niezbyt często	
Zaburzenia czynności nerek		Częstość nieznana*	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			
Zaburzenia ejakulacji, w tym wytrysk wsteczny oraz brak wytrysku	Często		Często
Priapizm			Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
Zmęczenie	Często	Niezbyt często	
Obrzęk obwodowy		Niezbyt często	
Oslabienie			Niezbyt często

<sup>#</sup> Zamieszczone w tabeli działania niepożądane solifenacyny i tamsulosyny pochodzą z Charakterystyk Produktów Leczniczych obu substancji.

\* zgłoszone po wprowadzeniu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku do obrotu. Ponieważ są to spontaniczne zgłoszenia zebrane z całego świata po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie ma możliwości dokładnego określenia częstości ich występowania oraz związku ze stosowaniem solifenacyny lub tamsulosyny.

\*\* zgłoszone po wprowadzeniu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku do obrotu, obserwowane w trakcie leczenia chirurgicznego jaskry lub zaćmy.

\*\*\* patrz punkt 4.4.

#### *Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku*

Profil działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia trwającego do 1 roku był podobny do tego, jaki obserwowano w badaniach 12-tygodniowych. Skojarzenie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku jest dobrze tolerowane i podczas długotrwałego stosowania nie wystąpiły żadne szczególne działania niepożądane.

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Zatrzymanie moczu, patrz punkt 4.4.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Wskazanie do stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku, umiarkowane i ciężkie objawy w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związane z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego, to choroba występująca u mężczyzn w podeszłym wieku. Badania kliniczne skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku przeprowadzono u pacjentów w wieku od 45 do 91 lat; średnia wieku wynosiła 65 lat. Działania niepożądane w populacji osób w podeszłym wieku były podobne do występujących w populacji osób młodszych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### *Objawy*

Przedawkowanie stosowanych w skojarzeniu solifenacyny i tamsulosyny może powodować nasilone działanie antycholinergiczne oraz ostrą hipotonię. Największa dawka przypadkowo zażyta w trakcie badania klinicznego odpowiadała 126 mg solifenacyny bursztynianu i 5,6 mg tamsulosyny chlorowodoru. Dawka ta była dobrze tolerowana, a jedyne zgłoszone działanie niepożądane to nieznaczna suchość w jamie ustnej, utrzymująca się przez 16 dni.

##### *Leczenie*

W przypadku przedawkowania solifenacyny i tamsulosyny pacjentowi należy podać węgiel aktywny. Płukanie żołądka jest celowe, o ile wykona się je w ciągu godziny od przedawkowania, nie należy jednak wywoływać wymiotów.

Tak, jak w przypadku innych substancji o działaniu antycholinergicznym, objawy przedawkowania po przyjęciu solifenacyny można leczyć w następujący sposób:

- ciężkie objawy antycholinergiczne ośrodkowe, takie jak omamy lub nadmierne pobudzenie: należy stosować fizostyginę lub karbachol;
- drgawki lub nadmierne pobudzenie: należy stosować benzodiazepiny;
- niewydolność oddechu: należy zastosować sztuczne oddychanie;
- częstoskurcz: leczenie objawowe w razie konieczności. Należy zachować ostrożność stosując beta-adrenolityki, ponieważ jednoczesne przedawkowanie solifenacyny i tamsulosyny może wywołać ciężkie niedociśnienie.
- Zatrzymanie moczu: należy zastosować cewnikowanie pęcherza.

Tak, jak w przypadku innych antagonistów receptorów muskarynowych, w przypadku przedawkowania należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (tj. hipokaliemię, bradykardię i jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wydłużających odstępn QT) oraz na pacjentów z chorobami serca (tj. z niedokrwieniem mięśnia sercowego, arytmia, zastoinową niewydolnością serca).

Ostre niedociśnienie, które może wystąpić po przedawkowaniu tamsulosyny - składnika tego produktu leczniczego - należy leczyć objawowo. Nie wydaje się, aby hemodializa była skuteczna, ponieważ tamsulosyna jest w dużym stopniu związana z białkami osocza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora  $\alpha$ -adrenergicznego; kod ATC: G04CA53

#### *Mechanizm działania*

Tamsunorm Combi jest złożonym produktem leczniczym w postaci tabletek, zawierającym dwie substancje czynne, solifenacynę i tamsulosynę. Substancje te mają niezależne od siebie, uzupełniające się mechanizmy działania w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*, LUTS) w fazie napełnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).

Solifenacyna to kompetycyjny, wybiórczy antagonistą receptora muskarynowego, który nie wykazuje powinowactwa do różnych innych receptorów, enzymów i kanałów jonowych. Solifenacyna ma największe powinowactwo do receptorów muskarynowych M3, a w dalszej kolejności do receptorów M1 i M2.

Tamsulosyna jest antagonistą receptora adrenergicznego (AR) typu  $\alpha_1$ . Wiąże się wybiórczo i kompetycyjnie z postsynaptyczną częścią AR typu  $\alpha_1$ , szczególnie z podtypu  $\alpha_{1A}$  i  $\alpha_{1D}$  i wykazuje silne działanie antagonistyczne w tkankach dolnych dróg moczowych.

#### *Działanie farmakodynamiczne*

Tabletki produktu leczniczego Tamsunorm Combi zawierają dwie substancje czynne o niezależnym od siebie, uzupełniającym się działaniu w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych w fazie napełnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

- Solifenacyna wykazuje korzystne działanie w zaburzeniach fazy napełnienia pęcherza, będących skutkiem aktywacji receptorów M3 w pęcherzu moczowym przez acetylocholinę pozaneuronalną. Acetylocholina pozaneuronalna (uwalniana przez komórki inne niż neurony) wzmacnia funkcję sensoryczną nabłonka pęcherza moczowego, co powoduje parcie na pęcherz i zwiększa częstotliwości oddawania moczu.
- Tamsulosyna wpływa korzystnie na objawy związane z fazą opróżniania pęcherza (zwiększa maksymalny przepływ cewkowy), usuwając ucisk poprzez rozluźnienie mięśni gładkich gruczołu krokowego, szyi pęcherza moczowego i cewki moczowej. Tamsulosyna wpływa również korzystnie na objawy związane z fazą napełnienia pęcherza.

#### *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

Skuteczność solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru wykazano w kluczowym badaniu fazy III, u pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, z objawami związanymi z fazą opróżniania (niedrożność) oraz z fazą napełnienia pęcherza (podrażnienia), o nasileniu nie mniejszym niż:  $\geq 8$  mikcji na dobę i  $\geq 2$  epizody gwałtownego parcia na pęcherz na dobę.

Skojarzenie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru wykazało statystycznie istotną poprawę wyników w stosunku do wyników sprzed badania i w porównaniu do grupy placebo, dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych - sumy punktów według kwestionariuszy *International Prostate Symptom Score* (IPPS) i *Total Urgency and Frequency Score* (TUFS) oraz dla drugorzędowych punktów końcowych - gwałtowne parcie na mocz, częstotliwość mikcji, średnia objętość mikcji, nykturia, podsuma IPPS dotycząca fazy opróżniania pęcherza, podsuma IPPS dotycząca fazy napełnienia pęcherza, jakość życia (ang.: *Quality of Life*, QoL) według kwestionariusza IPPS, ocena uciążliwości i ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang.: *Health Related Quality of Life*, HRQoL), włącznie ze wszystkimi wynikami pośrednimi (radzenie sobie, obawy, sen, życie społeczne) według kwestionariusza dotyczącego nadreaktywności pęcherza (ang.: *Overactive Bladder questionnaire*, OAB-q).

Skojarzenie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru skuteczniej niż tamsulosyna w postaci doustnej z systemem kontrolowanego wchłaniania (ang.: *Oral Control Absorption System*, OCAS) łagodziło objawy mierzone według kwestionariusza TUFS (ang.: *Total Urgency and Frequency Score*) oraz wpływał na częstotliwości mikcji, średnią objętość mikcji i podsumę IPPS dotyczącą fazy napełnienia pęcherza. Towarzyszyła temu znacząca poprawa oceny QoL według kwestionariusza IPPS oraz HRQoL według kwestionariusza OAB-Q, uwzględniając wszystkie wyniki pośrednie. Ponadto, skojarzenie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru, zgodnie z oczekiwaniami, był co najmniej tak samo skuteczny jak tamsulosyna w postaci OCAS; całkowity wynik IPPS ( $p < 0,001$ ).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Skojarzenie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru

Poniższe informacje dotyczą parametrów farmakokinetycznych po podaniu wielokrotnym skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru.

Badanie względnej biodostępności po podaniu wielokrotnym wykazało, że ekspozycja po podaniu złożonego produktu leczniczego była porównywalna do tej, jaką obserwowano po jednoczesnym podaniu oddzielnie tabletek solifenacyny i tabletek tamsulosyny w postaci OCAS, w tych samych dawkach.

#### *Wchłanianie*

Po podaniu wielokrotnym skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku, wartość  $t_{max}$  solifenacyny w różnych badaniach wahała się od 4,27 godziny do 4,76 godziny, a wartość  $t_{max}$  tamsulosyny od 3,47 godziny do 5,65 godziny. Odpowiednio, stężenie  $C_{max}$  solifenacyny wynosiło od 26,5 ng/ml do 32,0 ng/ml, natomiast  $C_{max}$  tamsulosyny wynosiło od 6,56 ng/ml do 13,3 ng/ml. Wartości AUC dla solifenacyny wynosiły od 528 ng.h/ml do 601 ng.h/ml a dla tamsulosyny od 97,1 ng.h/ml do 222 ng.h/ml. Całkowita dostępność biologiczna solifenacyny wynosi około 90%, natomiast szacuje się, że wchłanianiu ulega 70% - 79% dawki tamsulosyny.

Przeprowadzono badanie dotyczące wpływu posiłków na farmakokinetykę solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku po podaniu pojedynczej dawki na czczo, po niskotłuszczowym i niskokalorycznym śniadaniu oraz po wysokotłuszczowym i wysokokalorycznym śniadaniu. Po wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym śniadaniu obserwowano zwiększenie  $C_{max}$  tamsulosyny będącej składnikiem złożonego produktu leczniczego o 54% oraz AUC o 33%, w porównaniu do podania na czczo. Niskotłuszczowe, niskokaloryczne śniadanie nie wpłynęło na farmakokinetykę tamsulosyny. Parametry farmakokinetyczne drugiego składnika solifenacyny nie zmieniły się zarówno po niskotłuszczowym, niskokalorycznym jak i po wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym śniadaniu.

Jednoczesne podawanie solifenacyny i tamsulosyny w postaci OCAS powodowało 1,19-krotny wzrost stężenia  $C_{max}$  i 1,24-krotny wzrost wartości AUC tamsulosyny, w porównaniu do wartości po podaniu samej tamsulosyny w postaci OCAS. Nic nie wskazywało na to, aby tamsulosyna wpływała na farmakokinetykę solifenacyny.

#### *Eliminacja*

Po pojedynczym podaniu solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku, wartość  $t_{1/2}$  solifenacyny wahała się od 49,5 godziny do 53,0 godzin, a tamsulosyny od 12,8 godziny do 14,0 godzin.

Podanie wielokrotne werapamilu w dawce 240 mg raz na dobę jednocześnie z solifenacyny bursztynianem i tamsulosyny chlorowodorkiem powodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC solifenacyny odpowiednio o 60% i 63% i wzrost  $C_{max}$  i AUC tamsulosyny odpowiednio o 115% i 122%. Nie uważa się, aby zmiany wartości  $C_{max}$  i AUC miały znaczenie kliniczne.

Analiza farmakokinetyki w populacji, na podstawie danych z badań klinicznych fazy III wykazała, że farmakokinetyka tamsulosyny podlega zmienności osobniczej i zależy od wieku, wzrostu i stężenia  $\alpha_1$ -kwaśnej glikoproteiny w osoczu. Im starszy wiek i większe stężenie  $\alpha_1$ -kwaśnej glikoproteiny tym większa była wartość AUC, natomiast im wyższy wzrost tym wartość AUC malała. Te same czynniki w podobny sposób wpływały na farmakokinetykę solifenacyny. Ponadto, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotranspeptydazy wiązało się z większymi wartościami AUC. Nie uważa się, aby zmiany wartości AUC miały znaczenie kliniczne.

Informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych, stosowanych jako jednoskładnikowe produkty lecznicze, stanowią uzupełnienie opisu właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego złożonego z solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku.

### Solifenacyna

#### *Wchłanianie*

Czas  $t_{max}$  solifenacyny w postaci tabletek, jest niezależny od dawki i wynosi od 3 do 8 godzin po podaniu wielokrotnym. Wartości  $C_{max}$  i AUC wzrastają proporcjonalnie do dawki w zakresie od 5 do 40 mg. Całkowita biodostępność wynosi około 90%.

#### *Dystrybucja*

Pozorna objętość dystrybucji solifenacyny po podaniu dożylnym wynosi około 600 l. Około 98%

solifenacyny wiąże się z białkami osocza, głównie z  $\alpha$ 1-kwaśną glikoproteiną.

#### *Metabolizm*

Solifenacyna w niewielkim stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia i jest wolno metabolizowana. Solifenacyna metabolizowana jest przede wszystkim w wątrobie, głównie z udziałem cytochromu CYP3A4. Istnieją jednak również alternatywne szlaki metaboliczne, które mogą przyczyniać się do metabolizmu solifenacyny. Klirens ogólnoustrojowy solifenacyny wynosi około 9,5 l/h. Po podaniu doustnym zidentyfikowano w osoczu, poza solifenacyną, jeden farmakologicznie aktywny metabolit (4R-hydroksy solifenacyna) i trzy nieaktywne metabolity (N-glukuronid, N-tlenek i 4R-hydroksy-N-tlenek solifenacyny).

#### *Eliminacja*

Po podaniu pojedynczym 10 mg solifenacyny znakowanej węglem radioaktywnym  $^{14}\text{C}$ , w ciągu 26 dni wykryto w moczu około 70% substancji radioaktywnej, a w kale 23%. W moczu wykryto około 11% substancji radioaktywnej w postaci niezmienionej, około 18% jako N-tlenek solifenacyny, 9% w postaci 4R-hydroksy-N-tlenku solifenacyny, a 8% jako 4R-hydroksy solifenacynę (czynny metabolit).

#### Tamsulosyna

##### *Wchłanianie*

Po podaniu wielokrotnym tamsulosyny w postaci OCAS, w dawce 0,4 mg na dobę, czas  $t_{\max}$  wynosił od 4 do 6 godzin. Wartości  $C_{\max}$  i AUC wzrastały proporcjonalnie do dawki, w zakresie od 0,4 do 1,2 mg. Całkowitą biodostępność oszacowano na około 57%.

##### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji tamsulosyny po podaniu dożylnym wynosi około 16 l. Około 99% tamsulosyny wiąże się z białkami osocza, głównie z  $\alpha$ 1-kwaśną glikoproteiną.

##### *Metabolizm*

Tamsulosyna w niewielkim stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia i jest wolno metabolizowana. Tamsulosyna metabolizowana jest przede wszystkim w wątrobie, głównie z udziałem cytochromów CYP3A4 i CYP2D6. Klirens ogólnoustrojowy tamsulosyny wynosi około 2,9 l/h. Większa ilość tamsulosyny występuje w osoczu w postaci niezmienionej. Żaden z metabolitów nie wykazywał aktywności większej niż substancja macierzysta.

##### *Eliminacja*

Po podaniu pojedynczym 0,2 mg tamsulosyny znakowanej węglem radioaktywnych  $^{14}\text{C}$ , po 7 dniach w moczu wydalą się około 76% substancji radioaktywnej a z kałem 21%. W moczu wykryto około 9% substancji radioaktywnej w postaci niezmienionej tamsulosyny, około 16% jako siarczan tamsulosyny o-deetylowanej, a 8% w postaci o-etoksyfenoksy kwasu octowego.

### **Charakterystyka szczególnych grup pacjentów**

#### *Osoby w podeszłym wieku*

W badaniach farmakologii klinicznej i biofarmaceutycznych, wiek uczestników wahał się od 19 do 79 lat. Po podaniu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru, największe średnie wartości ekspozycji stwierdzono u uczestników w podeszłym wieku, chociaż niemal całkowicie pokrywały się one z poszczególnymi wartościami obserwowanymi u młodszych uczestników. Potwierdziła to analiza farmakokinetyki w populacji w oparciu o dane z badań klinicznych fazy II i III. Skojarzenie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru można stosować u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

##### Skojarzenie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru

Produkt leczniczy zawierający solifenacynę w skojarzeniu z tamsulosyną można stosować u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, należy jednak zachować ostrożność w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki złożonego produktu leczniczego z solifenacyny bursztynianem i tamsulosyny chlorowodorkiem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Poniższe informacje przedstawiono w oparciu o dostępne dane dotyczące stosowania poszczególnych substancji czynnych w zaburzeniach czynności nerek.

#### Solifenacyna

Wartości AUC i  $C_{max}$  solifenacyny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie różniły się znacząco od wartości obserwowanych u zdrowych ochotników. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min), ekspozycja na solifenacynę była znacząco większa niż w grupie kontrolnej, co spowodowało zwiększenie stężenia  $C_{max}$  o około 30%, wartości AUC o ponad 100% i wydłużenie czasu  $t_{1/2}$  o ponad 60%. Obserwowano statystycznie istotną zależność pomiędzy klirensiem kreatyniny a klirensiem solifenacyny. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów poddanych hemodializie.

#### Tamsulosyna

Porównano parametry farmakokinetyczne tamsulosyny u 6 pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi ( $30 \leq$  klirens kreatyniny  $< 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.) oraz z ciężkimi (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.) zaburzeniami czynności nerek i u 6 zdrowych ochotników (klirens kreatyniny  $> 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.). Zaobserwowano zmiany całkowitego stężenia tamsulosyny w osoczu, będące skutkiem zmiany powinowactwa do  $\alpha_1$ -kwaśnej glikoproteiny, natomiast stężenie niezwiązanej (czynnej) frakcji tamsulosyny chlorowodorku, podobnie jak jej faktyczny klirens, w zasadzie nie uległy zmianie. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

##### Skojarzenie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku

Produkt leczniczy może być stosowany u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki produktu leczniczego złożonego z solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Poniższe informacje przedstawiono w oparciu o dostępne dane dotyczące zaburzeń czynności wątroby dla poszczególnych substancji czynnych.

#### Solifenacyna

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów w skali Child-Pugh) stężenie  $C_{max}$  nie ulegało zmianie, wartość ACU zwiększyła się o 60% a czas  $t_{1/2}$  wydłużył się dwukrotnie. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Tamsulosyna

Parametry farmakokinetyczne tamsulosyny porównywano u 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów w skali Child-Pugh) i u 8 zdrowych ochotników. Zmianie uległo całkowite stężenie tamsulosyny w osoczu, będące skutkiem zmiany powinowactwa do  $\alpha_1$ -kwaśnej glikoproteiny, natomiast stężenie niezwiązanej (czynnej) frakcji tamsulosyny chlorowodorku nie zmieniło się znacząco, a jedynie nieznacznie zmienił się (32%) faktyczny klirens niezwiązanej tamsulosyny. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tamsulosyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych produktu leczniczego złożonego z solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku. Zarówno solifenacynę jak i tamsulosynę wielokrotnie poddawano indywidualnej ocenie w badaniach toksyczności prowadzonych na zwierzętach i wyniki potwierdzają znane działanie farmakologiczne tych substancji. Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, wpływu na płodność oraz rozwój zarodka i płodu, genotoksyczności oraz

potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka i nie wskazują na możliwość nasilenia lub na synergizm działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego stosowania solifenacyny i tamsulosyny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Warstwa tamsulosyny – o zmodyfikowanym uwalnianiu:

Celuloza mikrokrystaliczna  
Makrogol o dużej masie cząsteczkowej  
Makrogol  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

Warstwa solifenacyny – o natychmiastowym uwalnianiu:

Wapnia wodorofosforan  
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana  
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona  
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hypromeloza  
Makrogol  
Tlenek żelaza czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

27 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Wielkości opakowań: 10, 20, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3  
Irlandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**