

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solifenacine/Tamsulosine Teva 6 mg/0,4 mg tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat een laag met 6 mg solifenacinesuccinaat, overeenkomend met 4,5 mg solifenacine als vrije base en een laag met 0,4 mg tamsulosinehydrochloride, overeenkomend met 0,37 mg tamsulosine als vrije base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte

Elke tablet is rood, filmomhuld, rond, biconvex met aan één zijde de opdruk "6 04" en heeft een diameter van 9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige opslagsymptomen (aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie) en mictiesymptomen gerelateerd aan benigne prostaathyperplasie (BPH) bij mannen die onvoldoende reageren op monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen, inclusief oudere mannen

Eén Solifenacine/Tamsulosine Teva tablet (6 mg/0,4 mg) dient eenmaal daags oraal te worden ingenomen met of zonder voedsel. De maximale dagelijkse dosering is één Solifenacine/Tamsulosine Teva tablet.

Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride is niet onderzocht. Echter, het effect op de farmacokinetiek van de individuele werkzame bestanddelen is bekend (zie rubriek 5.2). Solifenacine/Tamsulosine Teva kan worden gebruikt door patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 30 ml/min). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) en de maximale dagelijkse dosering bij deze patiënten is één Solifenacine/Tamsulosine Teva tablet (6 mg/0,4 mg) (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride is niet onderzocht. Echter, het effect op de

farmacokinetiek van de individuele werkzame bestanddelen is bekend (zie rubriek 5.2).

Solifenacine/Tamsulosine Teva kan worden gebruikt door patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score ≤ 7). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7-9) en de maximale dagelijkse dosering bij deze patiënten is één Solifenacine/Tamsulosine Teva tablet (6 mg/0,4 mg). Het gebruik van Solifenacine/Tamsulosine Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score > 9) (zie rubriek 4.3).

Matige en sterke remmers van cytochroom P450 3A4

De maximale dagelijkse dosering van Solifenacine/Tamsulosine Teva dient beperkt te worden tot één tablet (6 mg/0,4 mg).

Solifenacine/Tamsulosine Teva dient met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met matige of sterke CYP3A4-remmers, zoals verapamil, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Solifenacine/Tamsulosine Teva is voor oraal gebruik. De tablet met gereguleerde afgifte dient in zijn geheel met water te worden ingenomen en mag niet gekauwd, gebroken of fijngemaakt worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).
- Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die ook worden behandeld met een sterke cytochroom P450 (CYP) 3A4-remmer, zoals ketoconazol (zie rubriek 4.5).
- Patiënten met matige leverinsufficiëntie die ook worden behandeld met een sterke CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol (zie rubriek 4.5).
- Patiënten met ernstige gastro-intestinale aandoeningen (inclusief toxisch megacolon), myasthenia gravis of nauwe kamerhoekglaucoom en patiënten met een risico op deze aandoeningen.
- Patiënten met een geschiedenis van orthostatische hypotensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Solifenacine/Tamsulosine Teva dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met:

- ernstige nierinsufficiëntie
- risico op urineretentie
- gastro-intestinale obstructieve aandoeningen
- risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit
- hiatus hernia/gastro-oesofageale reflux en/of patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken (zoals bisfosfonaten) die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren
- autonome neuropathie.

De patiënt dient onderzocht te worden om andere aandoeningen die dezelfde symptomen veroorzaken als benigne prostaathyperplasie uit te sluiten. Andere oorzaken van frequent urineren (hartfalen of nierziekte) dienen te worden onderzocht voordat de behandeling met Solifenacine/Tamsulosine Teva wordt gestart. Indien een urineweginfectie aanwezig is, dient een passende antibacteriële therapie te

worden ingezet. Bij patiënten met risicofactoren zoals bestaande lange-QT-syndroom en hypokaliëmie, die behandeld worden met solifenacinesuccinaat, zijn QT-verlenging en Torsade de Pointes waargenomen.

Angio-oedeem met luchtweg obstructie is gemeld bij sommige patiënten op solifenacinesuccinaat en tamsulosine. Indien angio-oedeem optreedt, dient het gebruik van Solifenacine/Tamsulosine Teva te worden gestaakt en mag de behandeling niet meer worden hervat. Een geschikte behandeling en/of passende maatregelen moeten worden ingesteld.

Anafylactische reacties zijn gerapporteerd bij sommige patiënten die werden behandeld met solifenacinesuccinaat. Bij patiënten die anafylactische reacties ontwikkelen, dient het gebruik van Solifenacine/Tamsulosine Teva te worden gestaakt en een geschikte behandeling en/of passende maatregelen te worden genomen.

Zoals bij andere alfa1-adrenoceptor antagonisten, kan tijdens de behandeling met tamsulosine in individuele gevallen een bloeddrukdaling optreden. Als gevolg hiervan kan in zeldzame gevallen syncope ontstaan. Patiënten die beginnen met het gebruik van Solifenacine/Tamsulosine Teva moeten geadviseerd worden te gaan zitten of liggen bij de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakte) totdat de symptomen verdwenen zijn.

Het 'Intra-operative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van het kleine pupil-syndroom) is gezien tijdens cataract- en glaucoomoperaties bij een aantal patiënten onder behandeling met tamsulosinehydrochloride, of die daarmee voorheen waren behandeld. IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Het wordt daarom niet aangeraden een behandeling met Solifenacine/Tamsulosine Teva te starten bij patiënten voor wie een cataract- of glaucoomoperatie gepland is. Er zijn anekdotische meldingen dat het staken van het gebruik van Solifenacine/Tamsulosine Teva 1-2 weken voorafgaand aan de cataract- of glaucoomoperatie zinvol is, maar het voordeel van stopzetting van de behandeling is niet vastgesteld. Bij het preoperatieve onderzoek dienen chirurgen en oogheelkundige teams vast te stellen of patiënten die cataract- of glaucoomoperaties moeten ondergaan met Solifenacine/Tamsulosine Teva worden behandeld of daarmee eerder zijn behandeld, om zich ervan te verzekeren dat de juiste voorzorgsmaatregelen zijn genomen om IFIS tijdens de operatie te kunnen ondervangen.

Solifenacine/Tamsulosine Teva dient met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden in combinatie met matige of sterke CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5) en het mag niet in combinatie worden gegeven met sterke CYP3A4-remmers, bijvoorbeeld ketoconazol, bij patiënten met het langzame CYP2D6 metaboliseerder fenotype of die sterke CYP2D6-remmers gebruiken, bijvoorbeeld paroxetine.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die anticholinerge eigenschappen hebben, kan resulteren in meer uitgesproken therapeutische effecten en bijwerkingen. Alvorens met een anticholinerge therapie te beginnen, dient men een interval van ongeveer een week te hanteren na het stoppen van de behandeling met Solifenacine/Tamsulosine Teva. Het therapeutische effect van solifenacine kan verminderd worden indien het tegelijk met cholinerge receptoragonisten wordt toegediend.

Interacties met CYP3A4- en CYP2D6-remmers

Gelijktijdig gebruik van solifenacine en ketoconazol (een sterke CYP3A4-remmer) (200 mg/dag) resulteerde in een toename van de C_{max} en de oppervlakte onder de curve (AUC) van solifenacine met

respectievelijk een factor 1,4 en 2,0, terwijl een ketoconazoldosis van 400 mg/dag resulteerde in een toename van de C_{max} en de AUC van solifenacine met respectievelijk een factor 1,5 en 2,8.

Gelijktijdig gebruik van tamsulosine en ketoconazol (400 mg/dag) resulteerde in een toename van de C_{max} en de AUC van tamsulosine met respectievelijk een factor 2,2 en 2,8.

Omdat gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol, ritonavir, nelfinavir en itraconazol, kan leiden tot verhoogde blootstelling aan zowel solifenacine als tamsulosine, dient Solifenacine/Tamsulosine Teva met voorzichtigheid gebruikt te worden in combinatie met sterke CYP3A4-remmers. Solifenacine/Tamsulosine Teva mag niet in combinatie worden gegeven met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met het langzame CYP2D6 metaboliseerder fenotype of die al sterke CYP2D6-remmers gebruiken.

Gelijktijdig gebruik van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride met verapamil (een matige CYP3A4-remmer) resulteerde in een ongeveer 2,2-voudige toename van de C_{max} en de AUC van tamsulosine en in een ongeveer 1,6-voudige toename van de C_{max} en de AUC van solifenacine. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Solifenacine/Tamsulosine Teva in combinatie met matige CYP3A4-remmers.

Gelijktijdig gebruik van tamsulosine met de zwakke CYP3A4-remmer cimetidine (400 mg elke 6 uur) resulteerde in een 1,44-voudige toename van de AUC van tamsulosine, terwijl de C_{max} niet significant veranderde. Solifenacine/Tamsulosine Teva kan gebruikt worden in combinatie met zwakke CYP3A4-remmers.

Gelijktijdig gebruik van tamsulosine met de sterke CYP2D6-remmer paroxetine (20 mg/dag) resulteerde in een toename van de C_{max} en AUC van tamsulosine met respectievelijk een factor 1,3 en 1,6. Solifenacine/Tamsulosine Teva kan gebruikt worden in combinatie met CYP2D6-remmers.

Het effect van enzyminductie op de farmacokinetiek van solifenacine en tamsulosine is niet onderzocht. Aangezien solifenacine en tamsulosine door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, kunnen farmacokinetische interacties optreden met CYP3A4-inductors (bijvoorbeeld rifampicine) waardoor de plasmaconcentraties van solifenacine en tamsulosine kunnen afnemen.

Andere interacties

De volgende gegevens weerspiegelen de beschikbare informatie over de afzonderlijke werkzame bestanddelen.

Solifenacine

- Het effect van middelen die de motiliteit van het maag-darmkanaal bevorderen, zoals metoclopramide en cisapride, kan door solifenacine verminderd worden.
- *In vitro* studies met solifenacine hebben aangetoond dat solifenacine in therapeutische concentraties geen remming veroorzaakt van CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4. Derhalve worden er geen interacties verwacht tussen solifenacine en geneesmiddelen die door deze CYP-enzymen worden gemetaboliseerd.
- Inname van solifenacine had geen invloed op de farmacokinetiek van R-warfarine en S-warfarine en hun effecten op de protrombinetijd.
- Inname van solifenacine had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine.

Tamsulosine

- Gelijktijdige toediening met andere alfa1-adrenoceptor antagonist zou kunnen leiden tot

- hypotensieve effecten.
- Diazepam, propranolol, trichlormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine en warfarine veranderden de vrije fractie van tamsulosine *in vitro* in humaan plasma niet. Tamsulosine verandert de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichlormethiazide en chloormadinon niet. Diclofenac en warfarine kunnen echter de eliminatie van tamsulosine versnellen.
 - Gelijktijdige toediening met furosemide resulteert in een daling van de plasmaconcentratie van tamsulosine, maar omdat de concentraties binnen de normale grenzen blijven, is gelijktijdig gebruik acceptabel.
 - *In vitro* studies met tamsulosine hebben aangetoond dat tamsulosine in therapeutische concentraties geen remming veroorzaakt van CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4. Derhalve worden er geen interacties verwacht tussen tamsulosine en geneesmiddelen die door deze CYP-enzymen worden gemetaboliseerd.
 - Er zijn geen interacties gezien als tamsulosine gelijktijdig met atenolol, enalapril of theofylline werd gegeven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Het effect van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride op de vruchtbaarheid is niet vastgesteld. Dierproeven met solifenacine of tamsulosine laten geen schadelijke effecten zien op de vruchtbaarheid en de vroege ontwikkeling van het embryo (zie rubriek 5.3).

Ejaculatiestoornissen zijn waargenomen bij korte- en lange termijn klinische studies met tamsulosine. In de postmarketingfase zijn gevallen van ejaculatiestoornis, retrograde ejaculatie en anejaculatie gemeld.

Zwangerschap en Borstvoeding

Solifenacine/Tamsulosine Teva is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden over het mogelijke optreden van duizeligheid, wazig zien, vermoeidheid en soms slaperigheid, waardoor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen negatief zou kunnen worden beïnvloed (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Solifenacine/Tamsulosine Teva kan anticholinerge bijwerkingen veroorzaken, van, in het algemeen, lichte tot matige ernst. De meest gerapporteerde bijwerkingen in de klinische studies die uitgevoerd zijn tijdens de ontwikkeling van de combinatie 6 mg solifenacinesuccinaat/0,4 mg tamsulosinehydrochloride waren droge mond (9,5%), gevolgd door constipatie (3,2%) en dyspepsie (inclusief abdominale pijn; 2,4%). Andere vaak gerapporteerde bijwerkingen zijn duizeligheid (inclusief vertigo; 1,4%), wazig zien (1,2%), vermoeidheid (1,2%), en ejaculatiestoornissen (inclusief retrograde ejaculatie; 1,5%). Acute urineretentie (0,3%, soms) is de meest ernstige bijwerking die is waargenomen tijdens behandeling met solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride in klinische studies.

Tabel met bijwerkingen

In de onderstaande tabel toont de kolom 'solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride-frequentie' de bijwerkingen die geobserveerd zijn tijdens de dubbelblinde klinische studies die onderdeel zijn van het ontwikkelingsprogramma van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride (gebaseerd op geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die gerapporteerd zijn door ten minste twee patiënten en die vaker voorkwamen dan in de placebogroep in de dubbelblinde studies).

De kolommen 'solifenacine-frequentie' en 'tamsulosine-frequentie' tonen de bijwerkingen zoals eerder gerapporteerd met één van de afzonderlijke componenten (zoals gepresenteerd in de samenvattingen van de productkenmerken van respectievelijk 5 en 10 mg solifenacine en 0,4 mg tamsulosine) die ook bij het gebruik van Solifenacine/Tamsulosine Teva zouden kunnen voorkomen (sommige van deze bijwerkingen zijn niet geobserveerd tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride).

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: *zeer vaak* ($\geq 1/10$), *vaak* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *soms* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *zelden* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *zeer zelden* ($< 1/10.000$), *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingfrequentie geobserveerd tijdens de ontwikkeling van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride	Bijwerkingfrequentie geobserveerd voor de afzonderlijke stoffen	
		Solifenacine 5 mg en 10 mg [#]	Tamsulosine 0.4 mg [#]
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Urinerweginfectie		Soms	
Cystitis		Soms	
Immuunsysteemaandoeningen			
Anafylactische reacties		Niet bekend*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Verminderde eetlust		Niet bekend*	
Hyperkaliëmie		Niet bekend*	
Psychische stoornissen			
Hallucinaties		Zeer zelden*	
Verwarde toestand		Zeer zelden*	
Delirium		Niet bekend*	
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid	Vaak	Zelden*	Vaak
Slaperigheid		Soms	
Dysgeusie		Soms	
Hoofdpijn		Zelden*	Soms
Syncope			Zelden
Oogaandoeningen			
Wazig zien	Vaak	Vaak	Niet bekend*
Intra-operative Floppy Iris Syndrome (IFIS)			Niet bekend**
Droge ogen		Soms	
Glaucoom		Niet bekend*	

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingfrequentie geobserveerd tijdens de ontwikkeling van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride	Bijwerkingfrequentie geobserveerd voor de afzonderlijke stoffen	
		Solifenacine 5 mg en 10 mg [#]	Tamsulosine 0.4 mg [#]
Visuele stoornissen			Niet bekend*
Hartaandoeningen			
Palpataties		Niet bekend*	Soms
Torsade de Pointes		Niet bekend*	
Elektrocardiogram QT verlengd		Niet bekend*	
Atriumfibrillatie		Niet bekend*	Niet bekend*
Aritmie			Niet bekend*
Tachycardie		Niet bekend*	Niet bekend*
Bloedvataandoeningen			
Orthostatische hypotensie			Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Rhinitis			Soms
Droge neusslijmvliezen		Soms	
Dyspneu			Niet bekend*
Dysfonie		Niet bekend*	
Epistaxis			Niet bekend*
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Droge mond	Vaak	Zeer vaak	
Dyspepsie	Vaak	Vaak	
Constipatie	Vaak	Vaak	Soms
Misselijkheid		Vaak	Soms
Buikpijn		Vaak	
Gastro-esofageale reflux		Soms	
Diarree			Soms
Droge keel		Soms	
Braken		Zelden*	Soms
Colonobstructie		Zelden	
Fecale impactie		Zelden	
Ileus		Niet bekend*	
Abdominale klachten		Niet bekend*	
Lever- en galaandoeningen			
Leveraandoening		Niet bekend*	
Abnormale resultaten leverfunctie test		Niet bekend*	
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Pruritus	Soms	Zelden*	Soms
Droge huid		Soms	
Huiduitslag		Zelden*	Soms
Urticaria		Zeer zelden*	Soms

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingfrequentie geobserveerd tijdens de ontwikkeling van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride	Bijwerkingfrequentie geobserveerd voor de afzonderlijke stoffen	
		Solifenacine 5 mg en 10 mg [#]	Tamsulosine 0.4 mg [#]
Angio-oedeem		Zeer zelden*	Zelden
Stevens-Johnsonsyndroom			Zeer zelden
Erythema multiforme		Zeer zelden*	Niet bekend*
Exfoliatieve dermatitis		Niet bekend*	Niet bekend*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Spierzwakte		Niet bekend*	
Nier- en urinewegaandoeningen			
Urineretentie***	Soms	Zelden	
Moeilijkheden met mictie		Soms	
Nierinsufficiëntie		Niet bekend*	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			
Ejaculatiestoornissen waaronder retrograde ejaculatie en anejaculatie	Vaak		Vaak
Priapisme			Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid	Vaak	Soms	
Perifeer oedeem		Soms	
Asthenie			Soms

[#] De bijwerkingen van solifenacine en tamsulosine die in deze tabel vermeld staan, zijn de bijwerkingen zoals vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van beide producten.

* Postmarketingmeldingen. Omdat deze spontaan gerapporteerde bijwerkingen afkomstig zijn uit wereldwijde postmarketingervaring, kunnen de frequentie van deze bijwerkingen en het causaal verband met solifenacine of tamsulosine niet betrouwbaar worden bepaald.

** Postmarketingmeldingen; waargenomen tijdens cataract- en glaucoomoperaties.

*** Zie rubriek 4.4.

Veiligheid van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride op de lange termijn

Het bijwerkingprofiel geobserveerd bij een behandelingsduur tot en met 1 jaar was vergelijkbaar met het bijwerkingprofiel geobserveerd in de 12 weken durende studies. De combinatie van solifenacinesuccinaat en tamsulosinehydrochloride wordt goed verdragen en er worden geen specifieke bijwerkingen in verband gebracht met langdurig gebruik.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Voor urineretentie zie rubriek 4.4.

Oudere mensen

De therapeutische indicatie van Solifenacine/Tamsulosine Teva, behandeling van matige tot ernstige opslagsymptomen (urgency, verhoogde mictiefrequentie) en mictiesymptomen gerelateerd aan benigne prostaathyperplasie (BPH), is een aandoening die voorkomt bij oudere mannen. De klinische ontwikkeling van de combinatie solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride werd uitgevoerd bij patiënten tussen 45 en 91 jaar oud met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar. Bijwerkingen waargenomen bij de oudere populatie waren vergelijkbaar met die waargenomen bij de jongere populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met combinatietherapie van solifenacine en tamsulosine kan aanleiding geven tot ernstige anticholinerge effecten met acute hypotensie. De hoogste dosis die onbedoeld werd ingenomen tijdens een klinische studie kwam overeen met 126 mg solifenacinesuccinaat en 5,6 mg tamsulosinehydrochloride. Deze dosis werd goed verdragen; de enige bijwerking die werd gerapporteerd was milde droge mond gedurende 16 dagen.

Behandeling

In het geval van een overdosis met solifenacine en tamsulosine dient de patiënt behandeld te worden met geactiveerde kool. Maagspoeling is zinvol wanneer dit binnen 1 uur wordt uitgevoerd, maar braken mag niet worden opgewekt.

Zoals bij andere anticholinerge stoffen kunnen symptomen van overdosering door de solifenacinecomponent als volgt worden behandeld:

- Ernstige centraal anticholinerge effecten zoals hallucinaties of uitgesproken opwinding: behandelen met fysostigmine of carbachol.
- Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepinen.
- Respiratoire insufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing.
- Tachycardie: indien nodig de symptomen behandelen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van bètablokkers, omdat de gelijktijdige overdosering met tamsulosine kan leiden tot ernstige hypotensie.
- Urineretentie: behandelen door middel van catheterisatie.

Zoals met andere antimuscarinica dient in geval van overdosering speciale aandacht te worden gegeven aan patiënten met een bekend risico op QT-verlenging (zoals hypokaliëmie, bradycardie en gelijktijdig gebruik van middelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen) en relevante hartziekten in de anamnese (zoals myocardischemie, aritmie en congestief hartfalen).

Acute hypotensie, wat kan optreden na overdosering door de tamsulosine component, dient symptomatisch te worden behandeld. Het is onwaarschijnlijk dat hemodialyse helpt, omdat tamsulosine zeer sterk aan plasma-eiwitten wordt gebonden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alfa-adrenoceptorantagonisten, ATC-code: G04CA53

Werkingsmechanisme

Solifenacine/Tamsulosine Teva is een tablet in een vaste dosiscombinatie met twee werkzame bestanddelen, solifenacine en tamsulosine. Deze geneesmiddelen hebben onafhankelijke en complementaire werkingsmechanismen in de behandeling van lagere urinewegsymptomen (LUTS) gerelateerd aan BPH, met opslagklachten.

Solifenacine is een competitieve en selectieve antagonist van muscarinereceptoren en heeft geen relevante affiniteit voor verscheidene andere geteste receptoren, enzymen en ionkanalen. Solifenacine heeft de hoogste affiniteit voor muscarine M3-receptoren, gevolgd door muscarine M1- en M2-receptoren.

Tamsulosine is een alfa1-adrenoceptorantagonist. Het bindt selectief en competitief aan de postsynaptische alfa1-adrenoreceptoren, voornamelijk aan de subtypes alfa1A en alfa1D, en is een sterke antagonist in het weefsel van de lage urinewegen.

Farmacodynamische effecten

Solifenacine/Tamsulosine Teva tabletten bestaan uit twee werkzame bestanddelen met onafhankelijke en complementaire effecten bij de behandeling van LUTS gerelateerd aan BPH, met opslagklachten:

- Solifenacine verbetert de opslagproblemen die gerelateerd zijn aan niet-neuronaal afgegeven acetylcholine, dat de M3-receptoren in de blaas activeert. Niet-neuronaal afgegeven acetylcholine sensibiliseert de urotheliale sensorische functie en manifesteert zich als urinaire urgency en verhoogde mictiefrequentie.
- Tamsulosine verbetert mictiesymptomen door vermindering van de obstructie via relaxatie van glad spierweefsel in de prostaat, blaashals en urethra, waardoor de maximale urinestroomsnelheid verhoogd wordt. Het verbetert ook opslagsymptomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid is aangetoond in een fase 3 registratiestudie in patiënten met LUTS gerelateerd aan BPH met mictieklachten (obstructieve symptomen) en ten minste het volgende niveau van opslagklachten (irritatieve symptomen): ≥ 8 micties/24 uur en ≥ 2 urgency-episodes/24 uur.

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride gaf statistisch significante verbeteringen aan het einde van de studie ten opzichte van baseline vergeleken met placebo op de twee primaire eindpunten, totale International Prostate Symptom Score (IPSS) en Total Urgency and Frequency Score (TUFS), en op de secundaire eindpunten urgency, mictiefrequentie, gemiddeld geplast volume per mictie, nycturie, IPSS mictiesubscore, IPSS opslagsubscore, IPSS quality of life (QoL), Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) hinderscore (Bother score) en de gezondheidsgerelateerde Quality of Life (HR-QoL) score van de OAB enquête (OAB-q) inclusief alle subscores (omgang, zorg, slaap en sociaal).

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride toonde superieure verbetering in vergelijking met tamsulosine OCAS op de Total Urgency and Frequency Score, evenals op mictiefrequentie, gemiddeld geplast volume per mictie en de IPSS opslagsubscore. Dit ging gepaard met significante verbeteringen van de totale score van de IPSS QoL en OAB-Q HRQoL, inclusief alle subscores. Bovendien was, solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride zoals verwacht, niet inferieur aan tamsulosine OCAS ($p < 0,001$) op de totale IPSS.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride

Onderstaande informatie geeft de farmacokinetische parameters van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride weer na meervoudige toediening.

Een relatieve biologische beschikbaarheidstudie met meervoudige dosering liet zien dat de toediening van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride resulteert in vergelijkbare blootstelling als co-administratie van afzonderlijke solifenacine en tamsulosine OCAS tabletten van dezelfde dosis.

Absorptie

Na meervoudige toediening van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride varieerde de t_{max} van solifenacine tussen 4,27 en 4,76 uur in verschillende studies; de t_{max} van tamsulosine varieerde tussen 3,47 en 5,65 uur. De daarbij behorende C_{max} -waarden van solifenacine varieerden tussen de 26,5 ng/ml en 32,0 ng/ml en de C_{max} van tamsulosine varieerde tussen 6,56 ng/ml en 13,3 ng/ml. De waarden van de oppervlakte onder de curve (AUC) van solifenacine varieerden tussen 528 ng.u/ml en 601 ng.u/ml en voor tamsulosine tussen 97,1 ng.u/ml en 222 ng.u/ml. De absolute biologische beschikbaarheid van solifenacine is ongeveer 90%, terwijl die voor tamsulosine op 70% – 79% geschat wordt.

Er is een voedsleffectstudie na enkelvoudige toediening met solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride uitgevoerd. Hierbij werd solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride toegediend op de nuchtere maag, na een laag calorisch ontbijt met een laag vetgehalte en na een hoog calorisch ontbijt met een hoog vetgehalte. Bij toediening na een hoog calorisch ontbijt met hoog vetgehalte nam de C_{max} van de tamsulosinecomponent met 54% toe vergeleken met toediening op de nuchtere maag, terwijl de AUC met 33% toenam. Een laag calorisch ontbijt met een laag vetgehalte had geen invloed op de farmacokinetiek van tamsulosine. De farmacokinetiek van de solifenacinecomponent werd niet beïnvloed door een laag calorisch ontbijt met laag vetgehalte, noch door een hoog calorisch ontbijt met een hoog vetgehalte.

Gelijktijdige toediening van solifenacine en tamsulosine OCAS resulteerde in een 1,19-voudige toename in de C_{max} en een 1,24-voudige toename in de AUC van tamsulosine vergeleken met toediening van een tamsulosine OCAS-tablet alleen. Er waren geen aanwijzingen voor een effect van tamsulosine op de farmacokinetiek van solifenacine.

Eliminatie

Na een enkelvoudige toediening van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride varieerde de $t_{1/2}$ van solifenacine tussen de 49,5 en 53,0 uur en van tamsulosine tussen de 12,8 en 14,0 uur.

Gelijktijdige toediening van meervoudige doseringen van verapamil 240 mg qd en solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride resulteerde in een 60% toename in de C_{max} en een 63% toename in AUC van solifenacine; de C_{max} van tamsulosine nam toe met 115% en de AUC met 122%. De veranderingen in de C_{max} en AUC worden niet klinisch relevant geacht.

Populatie farmacokinetische analyse van de fase 3 gegevens liet zien dat de intra-subject variabiliteit in de farmacokinetiek van tamsulosine gerelateerd was aan verschillen in leeftijd, lengte en plasmaconcentraties van alfa1-glycoproteïnezuur. Een toename van leeftijd en alfa1-glycoproteïnezuur was geassocieerd met een toename van de AUC, terwijl een toename van lengte geassocieerd was met een afname van de AUC. Dezelfde factoren resulteerden in vergelijkbare veranderingen in de farmacokinetiek van solifenacine. Daarnaast waren toenames in gamma-glutamyltranspeptidase geassocieerd met hogere AUC-waarden. De veranderingen in AUC worden niet klinisch relevant geacht.

Informatie over de individuele werkzame bestanddelen toegediend als enkelvoudige producten completeren de farmacokinetische informatie over solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride:

Solifenacine

Absorptie

De t_{max} voor solifenacinetabletten is onafhankelijk van de dosering en wordt 3 tot 8 uur na meervoudige toediening bereikt. Tussen doseringen van 5 tot 40 mg nemen de C_{max} en AUC proportioneel met de dosis toe. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 90%.

Distributie

Na intraveneuze toediening bedraagt het schijnbare verdelingsvolume van solifenacine ongeveer 600 l. Solifenacine wordt voor ongeveer 98% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk alfa1-glycoproteïnezuur.

Biotransformatie

Solifenacine heeft een laag 'first pass'-effect, omdat het langzaam wordt gemetaboliseerd. Solifenacine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk door CYP3A4. Er bestaan echter ook andere metabole routes die kunnen bijdragen aan het metabolisme van solifenacine. De systemische klaring van solifenacine is ongeveer 9,5 l/uur. Na orale toediening zijn in plasma, naast solifenacine, 1 farmacologisch actieve (4R-hydroxysolifenacine) en 3 inactieve metabolieten (N-glucuronide, N-oxide en 4R-hydroxyl-N-oxide van solifenacine) gevonden.

Eliminatie

Na een enkelvoudige toediening van 10 mg [14C-gelabeld] solifenacine werd over een periode van 26 dagen ongeveer 70% van de radioactiviteit teruggevonden in urine en 23% in feces. In urine werd ongeveer 11% van de radioactiviteit teruggevonden als onveranderd werkzaam bestanddeel; ongeveer 18% als de N-oxidemetaboliet, 9% als de 4R-hydroxy-N-oxide-metaboliet en 8% als de 4R-hydroxymetaboliet (actieve metaboliet).

Tamsulosine

Absorptie

De t_{max} voor tamsulosine OCAS-tabletten wordt 4 tot 6 uur na meervoudige toediening van 0,4 mg/dag bereikt. Tussen doseringen van 0,4 tot 1,2 mg nemen de C_{max} en de AUC proportioneel met de dosis toe. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op ongeveer 57%.

Distributie

Na intraveneuze toediening bedraagt het verdelingsvolume van tamsulosine ongeveer 16 l. Tamsulosine wordt voor ongeveer 99% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk alfa1-glycoproteïnezuur.

Biotransformatie

Tamsulosine heeft een laag 'first pass'-effect omdat het langzaam wordt gemetaboliseerd. Tamsulosine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever, voornamelijk door CYP3A4 en CYP2D6. De systemische klaring van tamsulosine is ongeveer 2,9 l/uur. Tamsulosine is voornamelijk in het plasma aanwezig in de vorm van het onveranderde werkzame bestanddeel. Geen van de metabolieten is actiever dan het oorspronkelijke geneesmiddel.

Eliminatie

Na een enkelvoudige dosering van 0,2 mg [14C-gelabeld]-tamsulosine is na 1 week ongeveer 76% van de radioactiviteit uitgescheiden in urine en 21% in feces. In urine, werd ongeveer 9% van de radioactiviteit teruggevonden als onveranderd tamsulosine; ongeveer 16% als het sulfaat van o-gedeëthyleerd tamsulosine, en 8% als o-ethoxyfenoxiazijnzuur.

Gegevens in speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

In de klinische farmacologische en biofarmaceutische studies varieerde de leeftijd van de proefpersonen tussen de 19 en 79 jaar. Na toediening van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride werden de hoogste gemiddelde blootstellingswaarden waargenomen bij ouderen, maar met een bijna volledige overlap met de individuele waarden die gezien werden bij jongere proefpersonen. Dit werd bevestigd door populatiefarmacokinetische analyse van de fase 2 en 3 gegevens. Solifenacine/Tamsulosine Teva kan gebruikt worden in de oudere populatie.

Nierinsufficiëntie

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride

Solifenacine/Tamsulosine Teva kan gebruikt worden bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie, maar moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride is niet onderzocht in patiënten met nierinsufficiëntie. Onderstaande informatie betreffende nierinsufficiëntie komt van gegevens verkregen met de individuele werkzame bestanddelen.

Solifenacine

De AUC en C_{max} van solifenacine in patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie waren niet significant verschillend van de waardes gevonden bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) was de blootstelling aan solifenacine significant hoger dan in de controlegroep, met een toename van de C_{max} van ongeveer 30%, van de AUC met meer dan 100% en van de $t_{1/2}$ met meer dan 60%. Er werd een statistische significante relatie gevonden tussen de creatinineklaring en de solifenacineklaring.

De farmacokinetiek in patiënten die hemodialyse ondergingen is niet bestudeerd.

Tamsulosine

De farmacokinetiek van tamsulosine is vergeleken tussen 6 vrijwilligers met lichte tot matige ($30 \leq$ creatinineklaring < 70 ml/min/ $1,73$ m²) of ernstige nierinsufficiëntie (< 30 ml/min/ $1,73$ m²) en 6 gezonde vrijwilligers (creatinineklaring > 90 ml/min/ $1,73$ m²). Hoewel er een verandering in de totale plasmaconcentratie van tamsulosine werd waargenomen als gevolg van veranderde binding aan alpha1-glycoproteïnezuur, bleef de ongebonden (actieve) concentratie van tamsulosinehydrochloride, alsook de intrinsieke klaring, relatief constant. Patiënten met terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min/ $1,73$ m²) zijn niet onderzocht.

Leverinsufficiëntie

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride

Solifenacine/Tamsulosine Teva kan gebruikt worden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie, maar is gecontraïndiceerd in patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

De farmacokinetiek van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride is niet onderzocht in patiënten met leverinsufficiëntie. Onderstaande informatie betreffende leverinsufficiëntie komt van gegevens verkregen met de individuele werkzame bestanddelen.

Solifenacine

In patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score van 7 t/m 9) was de C_{max} niet veranderd, de AUC was met 60% toegenomen en de $t_{1/2}$ verdubbeld. De farmacokinetiek van solifenacine in patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

Tamsulosine

De farmacokinetiek van tamsulosine is vergeleken tussen 8 proefpersonen met matige

leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score van 7 t/m 9) en 8 gezonde proefpersonen. Hoewel een verandering in de totale plasmaconcentratie van tamsulosine werd waargenomen als gevolg van veranderde binding aan alfa1-glycoproteïnezuur, veranderde de ongebonden (actieve) concentratie van tamsulosine niet significant met slechts een matige verandering in de intrinsieke klaring van ongebonden tamsulosine (32%). Tamsulosine is niet onderzocht in patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd met solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride. Solifenacine en tamsulosine zijn uitgebreid afzonderlijk onderzocht in toxiciteitstudies met dieren en de bevindingen zijn in overeenstemming met de reeds bekende farmacologische activiteit. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, vruchtbaarheid, ontwikkeling van embryo/foetus, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, en geven geen aanleiding tot bezorgdheid voor versterking of synergisme van de bijwerkingen als solifenacine en tamsulosine gelijktijdig gebruikt worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tamsulosinelaag – laag met gereguleerde afgifte

Microkristallijne cellulose (E460)
Macrogol, hoge moleculaire massa
Silica, colloïdaal watervrij (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)
Butylhydroxytolueen (E321)

Solifenacinelaaag – laag met directe afgifte

Calciumwaterstoffosfaat (E341)
Microkristallijne cellulose (E460)
Silica, colloïdaal watervrij (E551)
Hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerd (E463)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Macrogol
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doos die PA/Aluminium/PVC/Aluminium blisterverpakkingen of geperforeerde PA/Aluminium/PVC/Aluminium eenheidsafleverblisterverpakkingen bevat.

Verpakkingsgrootten: 30, 50, 90 of 100 tabletten (in blisterverpakkingen).

Verpakkingsgrootten: 30x1, 50x1, 90x1 of 100x1 tabletten (in geperforeerde eenheidsafleverblisterverpakkingen).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE661184

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: DD maand JJJJ

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2023.
Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2023