

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solifenacine/Tamsulosine EG 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 en een laag met 0,4 mg tamsulosinehydrochloride, overeenkomend met 0,37 mg tamsulosine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte

Iedere tablet is rood filmomhuld, rond, biconvex, circa 9 mm in diameter en heeft "T7S" gegraveerd aan één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige opslagsymptomen (aandrang, 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 ouderen*

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

##### Speciale populaties

*Patiënten met een verminderde nierfunctie*

Het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van Solifenacine/Tamsulosine EG werd niet onderzocht. Echter, het effect op de farmacokinetiek van de individuele werkzame bestanddelen is bekend (zie rubriek 5.2).

Solifenacine/Tamsulosine EG kan worden gebruikt door patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinine klaring  $>30$  ml/min). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring  $\leq 30$  ml/min); de maximale dagelijkse dosering bij deze patiënten is één tablet Solifenacine/Tamsulosine EG (6 mg/0,4 mg) (zie rubriek 4.4).

*Patiënten met een verminderde leverfunctie*

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van Solifenacine/Tamsulosine EG werd niet onderzocht. Echter, het effect op de farmacokinetiek van de individuele werkzame bestanddelen is bekend (zie rubriek 5.2).

Solifenacine/Tamsulosine EG kan worden gebruikt door patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh score  $\leq 7$ ).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 7-9) en de maximale dagelijkse dosering bij deze patiënten is één tablet Solifenacine/Tamsulosine EG (6 mg/0,4 mg). Het gebruik van Solifenacine/Tamsulosine EG is gecontraïndiceerd 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 EG dient beperkt te worden tot één tablet (6 mg/0,4 mg). Solifenacine/Tamsulosine EG 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 Solifenacine/Tamsulosine EG bij kinderen en adolescenten.

#### Wijze van toediening

De tablet dient heel ingenomen te worden en niet fijngemaakt of gekauwd te worden. De tablet mag niet fijngemalen worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Patiënten met overgevoeligheid voor (één van) de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- 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 sterke cytochroom P450 (CYP) 3A4 remmers, zoals ketoconazol (zie rubriek 4.5),
- Patiënten met matige leverinsufficiëntie die ook worden behandeld met sterke CYP3A4 remmers, 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 EG 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 moet onderzocht worden om de aanwezigheid van andere aandoeningen uit te sluiten die soortgelijke symptomen kunnen veroorzaken als benigne prostaathyperplasie.

Andere oorzaken van frequent urineren (hartfalen of nierziekte) dienen te worden onderzocht voordat de behandeling met Solifenacine/Tamsulosine EG 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, behandeld met solifenacinesuccinaat, zijn QT-verlenging en torsade de pointes waargenomen.

Angio-oedeem met luchtwegobstructie werd gemeld bij sommige patiënten op solifenacinesuccinaat en tamsulosine. Indien angio-oedeem optreedt, dient het gebruik van Solifenacine/Tamsulosine EG te worden gestaakt en mag de behandeling niet meer worden hervat. Een geschikte behandeling en/of passende maatregelen moet(en) worden ingesteld.

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

Zoals bij andere  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonisten, kan bij het gebruik van 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 EG 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) werd waargenomen 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 solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride te starten bij patiënten voor wie een cataract- of glaucoomoperatie gepland is. Er zijn anekdotische meldingen dat het staken van het gebruik van tamsulosine 1-2 weken voorafgaand aan de cataract- of glaucoomoperatie zinvol is, maar het voordeel van stopzetting van de behandeling werd niet vastgesteld. Bij het preoperatieve onderzoek dienen de chirurgen en oogheekundige teams vast te stellen of patiënten die cataract- of glaucoomoperaties moeten ondergaan met solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride 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.

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride 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 een CYP2D6 langzame metaboliseerder fenotype of die sterke CYP2D6-remmers gebruiken, bijvoorbeeld paroxetine.

#### Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

### **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 andere anticholinerge therapie te beginnen, dient men een interval van ongeveer een week te hanteren na het stoppen van de behandeling met solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride. Het 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 ketoconazol dosis 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 solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride met voorzichtigheid gebruikt te worden in combinatie met sterke CYP3A4-remmers. Solifenacine/Tamsulosine EG mag niet in combinatie worden gegeven

met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een CYP2D6 langzame metaboliseerder fenotype of die sterke CYP2D6-remmers gebruiken.

Gelijktijdig gebruik van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride met verapamil (een matige CYP3A4-remmer) resulteerde in een ongeveer 2,2-voudige toename van  $C_{max}$  en de AUC van tamsulosine en in een ongeveer 1,6-voudige toename van  $C_{max}$  en AUC van solifenacine. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van olifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride 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. Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride 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. Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride kan gebruikt worden in combinatie met CYP2D6-remmers.

Het effect van enzyminductie op de farmacokinetiek van solifenacine en tamsulosine werd niet onderzocht. Aangezien solifenacine en tamsulosine door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, kunnen farmacokinetische interacties optreden met CYP3A4 induceerders (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*

- Solifenacine kan het effect verminderen van middelen die de motiliteit van het maag-darmkanaal bevorderen, zoals metoclopramide en cisapride.
- *In vitro* studies hebben aangetoond dat solifenacine in therapeutische concentraties geen remming veroorzaakt van CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4. Daarom worden er geen interacties verwacht tussen solifenacine en geneesmiddelen die door deze 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 van andere alfa<sub>1</sub>-adrenoceptor antagonisten zou kunnen leiden tot hypotensieve effecten.
- Diazepam, propranolol, trichlormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine en warfarine veranderen 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 van 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 hebben aangetoond dat tamsulosine in therapeutische concentraties geen remming veroorzaakt van CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4. Daarom worden er geen interacties verwacht tussen tamsulosine en geneesmiddelen die ook door deze enzymen worden gemetaboliseerd.
- Er werden 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 vruchtbaarheid werd niet bepaald. 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 werden waargenomen bij korte- en langetermijn klinische studies met tamsulosine. Het optreden van ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie en uitblijven van zaadlozing werden gemeld in de post vergunningsfase.

### Zwangerschap en Borstvoeding

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride 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/tamsulosine hydrochloride 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

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride kan anticholinerge bijwerkingen veroorzaken van, in het algemeen, lichte tot matige aard. De meest gerapporteerde bijwerkingen in de klinische studies tijdens de ontwikkeling van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride waren een 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 ernstigste bijwerking die gerapporteerd werd 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 werden tijdens de dubbelblinde klinische studies die onderdeel zijn van het ontwikkelingsprogramma van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride (gebaseerd op geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen die gerapporteerd werden door tenminste 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 (SKP) van respectievelijk 5 en 10 mg solifenacine en 0,4 mg tamsulosine) die ook bij het gebruik van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride 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 ( $< 1/10.000$ ), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| <b>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</b> | <b>Bijwerkingsfrequentie geobserveerd tijdens de</b> | <b>Bijwerkingsfrequentie geobserveerd voor de afzonderlijke stoffen</b> |
|--|--|---|
|--|--|---|

|  | tamsulosinehydroc<br>loride | Solifenacine <sup>#</sup><br>5 mg en 10 mg | Tamsulosine <sup>#</sup><br>0,4 mg |
|--|-----------------------------|--|------------------------------------|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>                     |                             |  |                                    |
| Urineweginfectie   |                             | Soms                                       |                                    |
| Cystitis   |                             | Soms                                       |                                    |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>                                 |                             |  |                                    |
| Anafylactische reacties  |                             | Niet bekend*                               |                                    |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>                    |                             |  |                                    |
| Verminderde eetlust  |                             | Niet bekend*                               |                                    |
| Hyperkaliëmie  |                             | Niet bekend*                               |                                    |
| <b>Psychische stoornissen</b>                                    |                             |  |                                    |
| Hallucinaties  |                             | Zeer zelden*                               |                                    |
| Verwarde toestand  |                             | Zeer zelden*                               |                                    |
| Delirium   |                             | Niet bekend*                               |                                    |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                                  |                             |  |                                    |
| Duizeligheid   | Vaak                        | Zelden*                                    | Vaak                               |
| Slaperigheid   |                             | Soms                                       |                                    |
| Dysgeusie  |                             | Soms                                       |                                    |
| Hoofdpijn  |                             | Zelden*                                    | Soms                               |
| Syncope  |                             |  | Zelden                             |
| <b>Oogaandoeningen</b>   |                             |  |                                    |
| Wazig zien   | Vaak                        | Vaak                                       | Niet bekend*                       |
| Intra-operative Floppy Iris<br>Syndrome (IFIS)                   |                             |  | Niet bekend**                      |
| Droge ogen   | Soms                        | Soms                                       |                                    |
| Glaucoom   |                             | Niet bekend*                               |                                    |
| Visuele verslechting   |                             |  | Niet bekend*                       |
| <b>Hartaandoeningen</b>  |                             |  |                                    |
| Palpaties  |                             | 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*                       |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                      |                             |  |                                    |
| Orthostatische hypotensie  |                             |  | Soms                               |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> |                             |  |                                    |
| Rhinitis   |                             |  | Soms                               |
| Droge neusslijmvliezen   |                             | Soms                                       |                                    |
| Dyspneu  |                             |  | Niet bekend*                       |



| Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA                                  | Bijwerkingsfrequentie geobserveerd tijdens de ontwikkeling van solifenacinesuccinaat/<br>tamsulosinehydrochloride | Bijwerkingsfrequentie geobserveerd voor de afzonderlijke stoffen |                         |
|--|---|--|-------------------------|
|  |   | Solifenacine #<br>5 mg en 10 mg                                  | Tamsulosine #<br>0,4 mg |
| Ejaculatiestoornissen waaronder retrograde ejaculatie en uitblijven van zaadlozing | Vaak  |  | Vaak                    |
| Priapisme  |   |  | Zeer zelden             |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>                       |   |  |                         |
| 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.
- \* Postmarketing meldingen. 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.
- \*\* Postmarketing meldingen; waargenomen tijdens cataract- en glaucoomoperatie.
- \*\*\* Zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”.

#### Veiligheid van Solifenacine/Tamsulosine EG op de lange termijn

Het bijwerkingsprofiel geobserveerd bij een behandelingsduur tot en met 1 jaar was vergelijkbaar met het bijwerkingsprofiel geobserveerd in de 12-weeken studies. Het product 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 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”.

#### Ouderen

De therapeutische indicatie van solifenacinesuccinaat/Tamsulosinehydrochloride, behandeling van matige tot ernstige opslagsymptomen (aandring, verhoogde mictiefrequentie) en mictiesymptomen gerelateerd aan benigne prostaathyperplasie (BPH), is een aandoening die voorkomt bij oudere mannen. De klinische ontwikkeling van 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

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
Afdeling Vigilantie  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 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 voor andere anticholinerge stoffen kunnen symptomen van overdosering door de solifenacine component als volgt worden behandeld:

- Ernstige centraal anticholinerge effecten zoals hallucinaties of ernstige opwinding: behandelen met fysostigmine of carbachol.
- Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepines.
- 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 lijden 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 myocard-ischemie, aritmie en congestief hartfalen).

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alfa1-adrenoceptor antagonisten,  
ATC-code: G04CA53

### Werkingsmechanisme

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride is een combinatietablet met twee werkzame bestanddelen, solifenacine en tamsulosine. Deze geneesmiddelen hebben een onafhankelijk en complementair werkingsmechanisme in de behandeling van lagere urinewegen symptomen (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 of ionkanalen. Solifenacine

heeft de hoogste affiniteit voor muscarine M<sub>3</sub>-receptoren, gevolgd door muscarine M<sub>1</sub>- en M<sub>2</sub>-receptoren.

Tamsulosine is een alfa<sub>1</sub>-adrenoceptor antagonist. Het bindt selectief en competitief aan de postsynaptische alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptoren, voornamelijk aan de subtypes alfa<sub>1A</sub> en alfa<sub>1D</sub> en is een sterke antagonist in het weefsel van de lage urinewegen.

#### Farmacodynamische effecten

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride-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 M<sub>3</sub>-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 werd aangetoond in een fase 3 studie in patiënten met LUTS gerelateerd aan BPH met mictieklachten (obstructieve symptomen) en tenminste 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 Totale Urgency en Frequentie Score (TUFS), en op de secundaire eindpunten urgency, mictiefrequentie, gemiddeld geplast volume per mictie, nycturie, IPSS mictiesubscore, IPSS opslagsubscore, IPSS Quality Of Life (QoL), de hinderscore (Bother score) en de gezondheidsgerelateerde Quality of Life (HR-QoL) score van de Overactive Bladder enquête (OAB-q) inclusief alle subscores (omgang, zorg, slaap en sociaal).

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride toonde een statistisch significant grotere verbetering in vergelijking met tamsulosine OCAS op de Totale Urgency en Frequentie Score, evenals op mictiefrequentie, gemiddeld geplast volume per mictie en de IPSS opslagsubscore. Dit ging gepaard met statistisch significante verbeteringen van de IPSS QoL en de gezondheidsgerelateerde 'Quality of Life' (HR-QoL) totale score van de OAB enquête (OAB-q), 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 biobeschikbaarheidsstudie met meervoudige dosering liet zien dat de toediening van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride resulteert in vergelijkbare blootstelling als coadministratie 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.h/ml en 601 ng.h/ml en voor tamsulosine tussen 97,1 ng.h/ml en 222 ng.h/ml. De absolute biobeschikbaarheid van solifenacine is ongeveer 90%, terwijl die voor tamsulosine op 70% – 79% geschat wordt.

Er is een voedsel-effect-studie 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 tamsulosine 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 solifenacine 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 fase 3 data liet zien dat de intra-subject variabiliteit in de tamsulosine farmacokinetiek was gerelateerd aan verschillen in leeftijd, lengte en  $\alpha_1$ -glycoproteïnezuur plasmaconcentraties. Een toename van leeftijd en  $\alpha_1$ -glycoproteïnezuur was geassocieerd met een toename van AUC, terwijl een toename van lengte geassocieerd was met een afname van 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*

Voor solifenacine tabletten is de  $t_{max}$  onafhankelijk van de dosering en bedraagt 3 tot 8 uur na meervoudige toediening. Tussen doseringen van 5 tot 40 mg nemen de  $C_{max}$  en AUC proportioneel met de dosis toe. De absolute biobeschikbaarheid is ongeveer 90%.

#### *Distributie*

Na intraveneuze toediening bedraagt het verdelingsvolume van solifenacine ongeveer 600 l. Solifenacine is (voor ongeveer 98%) gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk  $\alpha_1$ -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-hydroxy solifenacine) en 3 inactieve metabolieten N-glucuronide, N-oxide en 4R-hydroxyl-N-oxide van solifenacine) gevonden.

### *Eliminatie*

Na een enkelvoudige toediening van 10 mg [<sup>14</sup>C-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*-oxide metaboliet, 9% als de 4*R*-hydroxy-*N*-oxide metaboliet en 8% als de 4*R*-hydroxy metaboliet (actieve metaboliet).

### Tamsulosine

#### *Absorptie*

Voor tamsulosine OCAS tabletten bedraagt de  $t_{\max}$  4 tot 6 uur na meervoudige toediening van 0,4 mg. Met doseringen van 0,4 tot 1,2 mg nemen de  $C_{\max}$  en de AUC proportioneel met de dosis toe. De absolute biobeschikbaarheid wordt geschat op ongeveer 57%.

#### *Distributie*

Na intraveneuze toediening bedraagt het verdelingsvolume van tamsulosine ongeveer 16 l. Tamsulosine is (voor ongeveer 99%) gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk alfa<sub>1</sub>-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 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 [<sup>14</sup>C-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-ethoxyphenoxy azijnzuur.

### Gegevens in speciale patiëntenpopulaties

#### *Ouderen*

In de klinische farmacologische en biofarmaceutische studies varieerde de leeftijd van de gezonde vrijwilligers tussen de 19 en 79 jaar. Na toediening van solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride werden de hoogste gemiddelde plasmaconcentratie waargenomen bij ouderen, maar met een bijna volledige overlap met de individuele waarden in jongere vrijwilligers. Dit werd bevestigd door populatie farmacokinetische analyse van de fase 2 en 3 data. Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride kan gebruikt worden in de oudere populatie.

#### *Verminderde nierfunctie*

##### Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride 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 waarden gevonden bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring  $\leq 30$  ml/min), was de plasmaconcentratie van solifenacine significant hoger dan in de controlegroep, met een toename van  $C_{\max}$  van ongeveer 30%, van 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 m<sup>2</sup>) of ernstige nierinsufficiëntie ( $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en 6 gezonde vrijwilligers (creatinineklaring 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Hoewel er een verandering in de totale plasmaconcentratie van tamsulosine werd waargenomen als gevolg van veranderde binding aan  $\alpha_1$ -glycoproteïnezuur, bleef de ongebonden (actieve) concentratie van tamsulosinehydrochloride, als ook de intrinsieke klaring, vrijwel constant. Patiënten met terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zijn niet onderzocht.

#### *Verminderde leverfunctie*

##### Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride

Solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride 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 vrijwilligers met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 7 t/m 9) en 8 gezonde vrijwilligers. Hoewel een toename in de totale plasmaconcentratie van tamsulosine werd waargenomen, als gevolg van veranderde binding aan  $\alpha_1$ -glycoproteïnezuur, veranderde de ongebonden (actieve) concentratie van tamsulosine niet significant met 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 werden geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd met solifenacinesuccinaat/tamsulosinehydrochloride. Solifenacine en tamsulosine werden uitgebreid afzonderlijk onderzocht in proefdierstudies en de bevindingen zijn in overeenstemming met de reeds bekende farmacologische activiteit. Preklinische gegevens, afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, vruchtbaarheid, ontwikkeling van embryo/foetus, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, wijzen niet op een speciaal risico voor de mens en geven geen aanleiding tot bezorgdheid voor versterking of synergie van de bijwerkingen als solifenacine en tamsulosine gelijktijdig gebruikt worden

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Calcium waterstoffosfaat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Croscarmellose natrium (E468)  
Rood ijzeroxide (E172)

Magnesiumstearaat (E470b)  
Macrogol, hoge moleculaire massa  
Colloidaal watervrij silica

Tabletomhulling

Hypromellose (E464)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Macrogol  
Titaandioxide (E171)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

36 maanden

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

oPA/Alu/PVC/Alu blisters met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 of 200 tabletten met gereguleerde afgifte, of  
oPA/Alu/PVC/Alu geperforeerde unidose blisters met 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 or 200 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte.

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

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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**

EG (Eurogenerics)  
Heizel Esplanade B22  
B-1020 Brussel

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

BE661567

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/06/2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

**Datum van de goedkeuring van de tekst: 02/2024**