

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

STILIAD 6 mg/0,4 mg tablety s řízeným uvolňováním

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna tableta obsahuje 6 mg solifenacin-sukcinátu, což odpovídá 4,5 mg solifenacinu a 0,4 mg tamsulosin-hydrochloridu, což odpovídá 0,37 mg tamsulosinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tableta s řízeným uvolňováním

Červené, kulaté, filmem potažené, bikonvexní tablety (o průměru 9 mm), s označením „6 04“ na jedné straně.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Léčba středně těžkých až těžkých jímacích symptomů (urgence, zvýšená frekvence močení) a mikčních symptomů spojených s benigní hyperplazií prostaty (BPH) u mužů, kteří adekvátně nereagují na léčbu monoterapií.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### *Dospělí muži, včetně starších lidí*

Jedna tableta přípravku Stiliad (6 mg/0,4 mg) jednou denně, podávaná perorálně spolu s jídlem nebo nezávisle na jídle. Maximální denní dávka je jedna tableta přípravku Stiliad (6 mg/0,4 mg).

Tableta se musí polykat celá, neporušená bez kousání nebo žvýkání. Tabletou nedrtěte.

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku kombinace solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu nebyl studován. Avšak vliv na farmakokinetiku jednotlivých léčivých látek je dobře znám (viz bod 5.2). Přípravek Stiliad lze používat u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 30 ml/min). Pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) je třeba léčit s opatrností a maximální denní dávka u těchto pacientů je jedna tableta Stiliad (6 mg/0,4 mg) (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu nebyl studován. Avšak vliv na farmakokinetiku jednotlivých léčivých látek je dobře znám (viz bod 5.2). Stiliad lze používat u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre  $\leq 7$ ).

Pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7 – 9) je třeba léčit s opatrností a maximální denní dávka u těchto pacientů je jedna tableta Stiliad (6 mg/0,4 mg). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre  $> 9$ ) je použití přípravku Stiliad kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### *Středně a vysoce účinné inhibitory cytochromu P450 3A4*

Maximální denní dávka přípravku Stiliad má být omezena na jednu tabletu (6 mg/0,4 mg). Přípravek Stiliad má být používán s opatrností u pacientů současně léčených středně nebo vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, jako jsou např. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (viz bod 4.5).

#### *Pediatrická populace*

Neexistuje žádná relevantní indikace k použití solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu u dětí a dospívajících.

### **4.3 Kontraindikace**

- pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- pacienti podstupující hemodialýzu (viz bod 5.2)
- pacienti s těžkou poruchou jater (viz bod 5.2)
- pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin, kteří jsou současně léčeni vysoce účinným inhibitorem cytochromu P450 (CYP) 3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.5)
- pacienti se středně těžkým poškozením jater, kteří jsou současně léčeni vysoce účinným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.5)
- pacienti se závažnými gastrointestinálními poruchami (včetně toxického megakolonu) myasthenia gravis nebo glaukomem s úzkým úhlem a pacienti s rizikem těchto onemocnění
- pacienti s anamnézou ortostatické hypotenze.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Stiliad by měl být používán s opatrností u pacientů s:

- těžkou poruchou funkce ledvin
- rizikem retence moči
- gastrointestinálními obstrukčními poruchami
- rizikem snížení gastrointestinální motility
- hiátovou hernií/gastroezofageálním refluxem nebo ti, kteří současně užívají léčivé přípravky (jako jsou bisfosfonáty), které mohou vyvolat nebo zhoršit ezofagitidu
- autonomní neuropatii.

Pacient má být pečlivě vyšetřen s cílem vyloučit ostatní onemocnění, jejichž příznaky mohou být shodné s příznaky benigní hyperplazie prostaty.

Před zahájením léčby přípravkem Stiliad mají být posouzeny jiné možné příčiny častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin). Je-li přítomna infekce močových cest, má být zahájena odpovídající antibakteriální léčba.

U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou předcházející výskyt syndromu dlouhého QT intervalu a hypokalemie, kteří jsou léčeni solifenacin sukcinátem, bylo pozorováno prodloužení QT intervalu a výskyt Torsade de pointes.

U pacientů, kteří užívají solifenacin sukcinát a tamsulosin, byl hlášen výskyt angioedému s obstrukcí dýchacích cest. Pokud dojde k výskytu angioedému, podávání přípravku Stiliad má být okamžitě ukončeno a nemá být znovu zahajováno. Má být zavedena příslušná léčba a/nebo jiná opatření.

U některých pacientů užívajících solifenacin sukcinát byla hlášena anafylaktická reakce. U pacientů, u kterých dojde k anafylaktické reakci, musí být podávání přípravku Stiliad okamžitě ukončeno a má být zavedena příslušná léčba a/nebo jiná opatření.

Stejně jako u jiných antagonistů  $\alpha_1$ -adrenoreceptorů může při léčbě tamsulosinem dojít v jednotlivých případech k poklesu krevního tlaku a v důsledku toho může ve vzácných případech dojít ke mdlobě. Pacienti, kteří zahajují léčbu přípravkem Stiliad, mají být upozorněni, aby si při prvních příznacích ortostatické hypotenze (závrať, slabost) sedli nebo lehli, dokud tyto příznaky neodezní.

Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován během operací katarakty a glaukomu u některých pacientů současně či v minulosti léčených tamsulosin hydrochloridem. IFIS může zvýšit riziko očních komplikací během operace a po operaci. Zahajování léčby přípravkem Stiliad u pacientů plánovaných k operaci katarakty nebo glaukomu se nedoporučuje. Přerušení léčby přípravkem Stiliad 1-2 týdny před operací katarakty nebo glaukomu je považováno za užitečné, nicméně skutečný přínos tohoto přerušení nebyl stanoven. Během předoperační rozvahy mají oční specialisté vzít v úvahu, zda pacient indikovaný k operaci katarakty nebo glaukomu je nebo byl léčen přípravkem Stiliad, aby byla zajištěna příslušná opatření k případnému zvládnutí IFIS během operace.

Přípravek Stiliad má být používán s opatrností v kombinaci se středně a vysoce účinnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5) a neměl by být používán v kombinaci s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, např. ketokonazolem, u pacientů se slabým metabolickým fenotypem CYP2D6 nebo těch, kteří užívají vysoce účinné inhibitory CYP2D6, např. paroxetin.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání s jinými léčivými přípravky s anticholinergními vlastnostmi může mít za následek výraznější léčebný účinek i nežádoucí účinky. Mezi ukončením léčby přípravkem Stiliad a zahájením jiné anticholinergní terapie je nutná přestávka přibližně 1 týden. Léčebný účinek solifenacinu může být snížen současným podáváním agonistů cholinergních receptorů.

##### *Interakce s inhibitory CYP3A4 a CYP2D6*

Současné podávání solifenacinu s ketokonazolem (silný inhibitor CYP3A4) (200 mg/den) vedlo k 1,4násobnému vzestupu  $C_{max}$  a dvojnásobnému vzestupu plochy pod křivkou (AUC) solifenacinu, zatímco ketokonazol v dávce 400 mg/den vedl k 1,5násobnému vzestupu  $C_{max}$  a 2,8násobnému vzestupu AUC solifenacinu.

Souběžné podávání tamsulosinu s ketokonazolem v dávce 400 mg/den vedlo k 2,2násobnému vzestupu  $C_{max}$  a 2,8násobnému vzestupu AUC tamsulosinu.

Vzhledem k tomu, že souběžné podávání s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, jako jsou ketokonazol, ritonavir, nelfinavir a itraconazol, může vést k zvýšené expozici solifenacinu i tamsulosinu, má být přípravek Stiliad v kombinaci s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4 používán s opatrností.

Přípravek Stiliad nemá být podáván společně s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4 u pacientů, kteří jsou také slabým metabolickým fenotypem CYP2D6 nebo kteří již užívají vysoce účinné inhibitory CYP2D6.

Souběžné podávání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu s verapamilem (středně účinný inhibitor CYP3A4) vedlo k přibližně 2,2násobnému vzestupu  $C_{\max}$  a AUC tamsulosinu a přibližně k 1,6násobnému vzestupu  $C_{\max}$  a AUC solifenacinu. Přípravek Stiliad má být v kombinaci se středně účinnými inhibitory CYP3A4 používán s opatrností.

Souběžné podávání tamsulosinu se slabým inhibitorem CYP3A4 cimetidinem (400 mg každých 6 hodin) vedlo k 1,44násobnému vzestupu AUC tamsulosinu, zatímco hodnota  $C_{\max}$  se významně nezměnila. Stiliad se v kombinaci se slabými inhibitory CYP3A4 může používat.

Souběžné podávání tamsulosinu s vysoce účinnými inhibitory CYP2D6 paroxetinem (20 mg/den) vedlo k 1,3 násobnému vzestupu  $C_{\max}$  tamsulosinu a 1,6 násobnému vzestupu AUC. Stiliad se může používat s inhibitory CYP2D6.

Vliv enzymové indukce na farmakokinetiku solifenacinu a tamsulosinu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že solifenacin a tamsulosin jsou metabolizovány cytochromem CYP3A4, jsou možné farmakokinetické interakce s induktory CYP3A4 (např. rifampicin), neboť ty mohou snižovat plazmatické koncentrace solifenacinu a tamsulosinu.

#### *Další interakce*

Následná tvrzení vycházejí z informací dostupných pro jednotlivé léčivé látky.

#### Solifenacin

- Solifenacin může snižovat účinek léčivých přípravků, které stimulují motilitu gastrointestinálního traktu, jako jsou metoklopramid a cisaprid.
- Studie *in vitro* se solifenacinem prokázaly, že solifenacin v terapeutických koncentracích neinhibuje CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4. Proto se neočekávají žádné interakce mezi solifenacinem a léky metabolizovanými těmito enzymy CYP.
- Užívání solifenacinu neovlivnilo farmakokinetiku *R*-warfarinu nebo *S*-warfarinu ani jejich účinek na protrombinový čas.
- Užívání solifenacinu neprokázalo žádný účinek na farmakokinetiku digoxinu.

#### Tamsulosin

- Současné podávání s jiným antagonistou  $\alpha_1$ -adrenoreceptorů může snižovat krevní tlak.
- Při studii *in vitro* se volná frakce tamsulosinu v lidské plazmě nezměnila vlivem diazepam, propranololu, trichlormethiazidu, chlormadinonu, amitriptylinu, diklofenaku, glibenklamidu, simvastatinu nebo warfarinu. Tamsulosin nemění volnou frakci diazepam, propranololu, trichlormethiazidu nebo chlormadinonu. Diklofenak a warfarin však mohou zvýšit rychlost eliminace tamsulosinu.
- Současné podávání s furosemidem způsobuje pokles plazmatických hladin tamsulosinu, ale pokud hladiny zůstanou v normálním rozmezí, je souběžné použití přípustné.
- Studie *in vitro* s tamsulosinem prokázaly, že tamsulosin v terapeutických koncentracích neinhibuje CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4. Proto se neočekávají žádné interakce mezi tamsulosinem a léky metabolizovanými těmito enzymy CYP.
- Při současném podávání tamsulosinu s atenololem, enalapilem nebo theofylinem nebyly pozorovány žádné interakce.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### *Fertilita*

Vliv solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu na fertilitu nebyl stanoven. Studie na zvířatech se solifenacinem nebo tamsulosinem nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu a časný embryonální vývoj (viz bod 5.3).

Na základě krátkodobých i dlouhodobých studií s tamsulosinem byly pozorovány poruchy ejakulace. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny příhody jako porucha ejakulace, retrográdní ejakulace a selhání ejakulace.

#### *Těhotenství a kojení*

Přípravek Stiliad není určen k použití u žen.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie, které by stanovily účinky solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají však být informováni o možném výskytu závratě, rozmazaného vidění, únavy a méně často ospalosti, což může mít negativní vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### *Shrnutí bezpečnostního profilu*

Stiliad může způsobit anticholinergní nežádoucí účinky obecně mírné až střední závažnosti. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích provedených při vývoji kombinace 6 mg solifenacin-sukcinátu/0,4 mg tamsulosin-hydrochloridu bylo sucho v ústech (9,5 %), následuje zácpa (3,2 %) a dyspepsie (včetně bolesti břicha, 2,4 %). Další časté nežádoucí účinky jsou závratě (včetně vertiga, 1,4 %), rozmazané vidění (1,2 %), únava (1,2 %) a poruchy ejakulace (včetně retrográdní ejakulace, 1,5 %). Nejzávažnější nežádoucí účinek, který byl pozorován v klinických studiích při léčbě solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem, je akutní retence moči (0,3 %, méně časté).

#### *Souhrnná tabulka nežádoucích účinků*

V níže uvedené tabulce uvádí sloupec „četnost solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu“ nežádoucí účinky, které byly pozorovány během dvojité zaslepených klinických studií provedených při vývoji solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu (na základě hlášení nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, které byly hlášeny nejméně dvěma pacienty a jejichž četnost výskytu byla vyšší než u placeba ve dvojité zaslepených studiích).

Sloupce „četnost solifenacin“ a „četnost tamsulosin“ odráží nežádoucí účinky (NÚ) dříve hlášené u jedné z jednotlivých složek (jak je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku (SPC) solifenacinu 5 a 10 mg a tamsulosinu 0,4 mg), které mohou nastat při užívání přípravku Stiliad (některé z nich nebyly během programu klinického vývoje solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu pozorovány).

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třídy orgánových systémů (SOC) /<br>Preferovaný termín (PT) | Četnost NÚ<br>pozorovaná během<br>vývoje solifenacin-<br>sukcinátu/tamsulosin-<br>hydrochloridu | Četnost NÚ pozorovaná u jednotlivých<br>složek |                                   |
|---|---|--|-----------------------------------|
|   |   | Solifenacin 5 mg a<br>10 mg <sup>#</sup>       | Tamsulosin<br>0,4 mg <sup>#</sup> |
| Infekce a infestace   |   |  |                                   |

| Třídy orgánových systémů (SOC) /<br>Preferovaný termín (PT) | Četnost NÚ<br>pozorovaná během<br>vývoje solifenacin-<br>sukcinátu/tamsulosin-<br>hydrochloridu | Četnost NÚ pozorovaná u jednotlivých<br>složek |                                   |
|---|---|--|-----------------------------------|
|   |   | Solifenacin 5 mg a<br>10 mg <sup>#</sup>       | Tamsulosin<br>0,4 mg <sup>#</sup> |
| Infekce močových cest                                       |   | Méně časté                                     |                                   |
| Cystitida   |   | Méně časté                                     |                                   |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                           |   |  |                                   |
| Anafylaktická reakce  |   | Není známo*                                    |                                   |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                         |   |  |                                   |
| Snížená chuť k jídlu  |   | Není známo*                                    |                                   |
| Hyperkalemie  |   | Není známo*                                    |                                   |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>                                |   |  |                                   |
| Halucinace  |   | Velmi vzácné*                                  |                                   |
| Stav zmatenosti   |   | Velmi vzácné*                                  |                                   |
| Delirium  |   | Není známo*                                    |                                   |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                            |   |  |                                   |
| Závrať  | Časté   | Vzácné*  | Časté                             |
| Somnolence  |   | Méně časté                                     |                                   |
| Dysgeuzie   |   | Méně časté                                     |                                   |
| Bolest hlavy  |   | Vzácné*  | Méně časté                        |
| Synkopa   |   |  | Vzácné                            |
| <b>Poruchy oka</b>  |   |  |                                   |
| Rozmazané vidění  | Časté   | Časté  | Není známo*                       |
| Peroperační syndrom plovoucí<br>duhovky (IFIS)              |   |  | Není známo**                      |
| Suché oči   |   | Méně časté                                     |                                   |
| Glaukom   |   | Není známo*                                    |                                   |
| Postižení zraku   |   |  | Není známo*                       |
| <b>Srdeční poruchy</b>                                      |   |  |                                   |
| Palpitace   |   | Není známo*                                    | Méně časté                        |
| Torsade de Pointes  |   | Není známo*                                    |                                   |
| Prodloužení QT intervalu na EKG                             |   | Není známo*                                    |                                   |
| Fibrilace síní  |   | Není známo*                                    | Není známo*                       |
| Arytmie   |   |  | Není známo*                       |
| Tachykardie   |   | Není známo*                                    | Není známo*                       |
| <b>Cévní poruchy</b>  |   |  |                                   |
| Ortostatická hypotenze                                      |   |  | Méně časté                        |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>           |   |  |                                   |
| Rhinitida   |   |  | Méně časté                        |
| Suchost v nose  |   | Méně časté                                     |                                   |

| Třídy orgánových systémů (SOC) /<br>Preferovaný termín (PT) | Četnost NÚ<br>pozorovaná během<br>vývoje solifenacin-<br>sukcinátu/tamsulosin-<br>hydrochloridu | Četnost NÚ pozorovaná u jednotlivých<br>složek |                                   |
|---|---|--|-----------------------------------|
|   |   | Solifenacin 5 mg a<br>10 mg <sup>#</sup>       | Tamsulosin<br>0,4 mg <sup>#</sup> |
| Dyspnoe   |   |  | Není známo <sup>*</sup>           |
| Dysfonie  |   | Není známo <sup>*</sup>                        |                                   |
| Epistaxis   |   |  | Není známo <sup>*</sup>           |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                           |   |  |                                   |
| Sucho v ústech  | Časté   | Velmi časté                                    |                                   |
| Dyspepsie   | Časté   | Časté  |                                   |
| Zácpa   | Časté   | Časté  | Méně časté                        |
| Nauzea  |   | Časté  | Méně časté                        |
| Bolest břicha   |   | Časté  |                                   |
| Refluxní choroba jícnu                                      |   | Méně časté                                     |                                   |
| Průjem  |   |  | Méně časté                        |
| Sucho v krku  |   | Méně časté                                     |                                   |
| Zvracení  |   | Vzácné <sup>*</sup>                            | Méně časté                        |
| Obstrukce tlustého střeva                                   |   | Vzácné   |                                   |
| Fekální impakce   |   | Vzácné   |                                   |
| Ileus   |   | Není známo <sup>*</sup>                        |                                   |
| Břišní diskomfort   |   | Není známo <sup>*</sup>                        |                                   |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                       |   |  |                                   |
| Poruchy jater   |   | Není známo <sup>*</sup>                        |                                   |
| Abnormální výsledky jaterních<br>testů                      |   | Není známo <sup>*</sup>                        |                                   |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                        |   |  |                                   |
| Pruritus  | Méně časté  | Vzácné <sup>*</sup>                            | Méně časté                        |
| Suchá kůže  |   | Méně časté                                     |                                   |
| Vyrážka   |   | Vzácné <sup>*</sup>                            | Méně časté                        |
| Kopřivka  |   | Velmi vzácné <sup>*</sup>                      | Méně časté                        |
| Angioedém   |   | Velmi vzácné <sup>*</sup>                      | Vzácné                            |
| Stevens-Johnsonův syndrom                                   |   |  | Velmi vzácné                      |
| Erythema multiforme   |   | Velmi vzácné <sup>*</sup>                      | Není známo <sup>*</sup>           |
| Exfoliativní dermatitida                                    |   | Není známo <sup>*</sup>                        | Není známo <sup>*</sup>           |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> |   |  |                                   |
| Svalová slabost   |   | Není známo <sup>*</sup>                        |                                   |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                       |   |  |                                   |
| Retence moči <sup>***</sup>                                 | Méně časté  | Vzácné   |                                   |
| Obtížné močení  |   | Méně časté                                     |                                   |
| Porucha funkce ledvin                                       |   | Není známo <sup>*</sup>                        |                                   |

| Třídy orgánových systémů (SOC) /<br>Preferovaný termín (PT)              | Četnost NÚ<br>pozorovaná během<br>vývoje solifenacin-<br>sukcinátu/tamsulosin-<br>hydrochloridu | Četnost NÚ pozorovaná u jednotlivých složek |                                   |
|--|---|---|-----------------------------------|
|  |   | Solifenacin 5 mg a<br>10 mg <sup>#</sup>    | Tamsulosin<br>0,4 mg <sup>#</sup> |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                                     |   |   |                                   |
| Poruchy ejakulace včetně<br>retrográdní ejakulace a selhání<br>ejakulace | Časté   |   | Časté                             |
| Priapismus   |   |   | Velmi vzácné                      |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace                                |   |   |                                   |
| Únava  | Časté   | Méně časté                                  |                                   |
| Periferní edém   |   | Méně časté                                  |                                   |
| Astenie  |   |   | Méně časté                        |

<sup>#</sup> Nežádoucí účinky (NÚ) solifenacinu a tamsulosinu uvedené v této tabulce jsou NÚ uvedené v souhrnu údajů o přípravku obou přípravků.

<sup>\*</sup> zaznamenáno po uvedení na trh. Protože tyto spontánně hlášené účinky jsou z celosvětových post-marketingových zkušeností, četnost těchto účinků a úlohu solifenacinu nebo tamsulosinu a jejich příčinných souvislostí nelze spolehlivě určit.

<sup>\*\*</sup> zaznamenáno po uvedení přípravku na trh, pozorované během operace katarakty a glaukomu

<sup>\*\*\*</sup> viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

#### *Dlouhodobá bezpečnost přípravku Stiliad*

Profil nežádoucích účinků pozorovaných při léčbě až do 1 roku byl podobný jako u 12týdenních studií. Přípravek je dobře snášen a s dlouhodobým užíváním nebyly spojeny žádné zvláštní nežádoucí účinky.

#### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Pro retenci moči viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

#### *Starší populace*

Terapeutická indikace přípravku Stiliad, středně těžké a těžké příznaky zadržování moči (urgence, zvýšená frekvence močení) a příznaky obtížného močení spojeného s BPH, je onemocnění postihující starší muže. Klinický vývoj kombinace solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu byl proveden u pacientů ve věku 45 až 91 let, přičemž věkový průměr činil 65 let. Nežádoucí účinky u starší populace byly podobné jako u mladší populace.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)



## 4.9 Předávkování

### *Příznaky*

Předávkování kombinace solifenacinu a tamsulosinu může potenciálně vést k těžkému anticholinergnímu účinku a akutní hypotenzi. Nejvyšší dávka náhodně užitá v průběhu klinické studie odpovídala 126 mg solifenacin-sukcinátu a 5,6 mg tamsulosin hydrochloridu. Tato dávka byla dobře snášena po dobu 16 dnů, s mírným suchem v ústech, jakožto jediným hlášeným nežádoucím účinkem.

### *Léčba*

V případě předávkování solifenacinem a tamsulosinem má být pacient léčen aktivním živočišným uhlím. Výplach žaludku je užitečný, pokud je proveden do 1 hodiny po požití, ale zvracení se nemá vyvolávat.

Příznaky předávkování mohou být, stejně jako u jiných anticholinergik, vzhledem k solifenacinové složce léčeny následovně:

- Těžké centrální anticholinergní účinky jako halucinace nebo výrazná excitace: léčit fysostigminem nebo karbacholem.
- Křeče nebo výrazná excitace: léčit benzodiazepiny.
- Respirační insuficience: léčit umělou ventilací.
- Tachykardie: léčit symptomaticky v případě potřeby. Beta-blokátory mají být používány s opatrností, protože současné předávkování tamsulosinem by mohlo potenciálně vyvolat těžkou hypotenzi.
- Retence moči: léčit katetrizací.

Stejně jako u ostatních antimuskarinik je třeba při předávkování věnovat zvláštní pozornost pacientům se známým rizikem prodloužení QT intervalu (tj. s hypokalemií, bradykardií nebo současným podáváním léků, které prodlužují QT interval) a relevantních již existujících srdečních chorob (tj. ischemie myokardu, arytmie, městnavého srdečního selhání).

Akutní hypotenzi, která se může objevit po předávkování kvůli složce tamsulosin, je třeba léčit symptomaticky. Je nepravděpodobné, že by mohla pomoci hemodialýza, protože tamsulosin se ve vysoké míře váže na bílkoviny krevní plazmy.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté  $\alpha$ -adrenergních receptorů

ATC kód: G04CA53

### *Mechanismus účinku*

Stiliad je kombinovaná tableta s fixní dávkou obsahující dvě léčivé látky, solifenacin a tamsulosin. Tyto léky mají nezávislé a vzájemně se doplňující mechanismy účinku při léčbě příznaků dolních cest močových (LUTS – lower urinary tract symptoms) spojených s benigní hyperplazií prostaty (BPH), s příznaky zadržování moči.

Solifenacin je kompetitivní a selektivní antagonist muskarinových receptorů a nemá relevantní afinitu k různým ostatním testovaným receptorům, enzymům a iontovým kanálům. Solifenacin má nejvyšší afinitu k muskarinovým M<sub>3</sub>-receptorům, následovaným muskarinovými receptory M<sub>1</sub> a M<sub>2</sub>.

Tamsulosin je antagonist  $\alpha_1$ -adrenoreceptoru (AR). Selektivně a kompetitivně se váže na postsynaptické  $\alpha_1$ -AR, zejména na podtypy  $\alpha_{1A}$  a  $\alpha_{1D}$ , a je to silný antagonist v tkáních dolních cest močových.

#### *Farmakodynamické účinky*

Tablety Stiliad obsahují dvě léčivé látky s nezávislými a vzájemně se doplňujícími účinky při LUTS spojenými s BPH, s jímacími symptomy:

Solifenacin zmírňuje potíže spojené s funkcí zadržování moči, které se vztahují k non-neuronálně uvolněnému acetylcholinu aktivujícím  $M_3$ -receptory v močovém měchýři. Non-neuronálně uvolněný acetylcholin zvyšuje citlivost senzorické funkce urotelu a projevuje se jako nucení na močení (urgence) a zvýšená frekvence močení.

Tamsulosin zlepšuje mikční symptomy (zvyšuje maximální průtok moči) tím, že zmírňuje obstrukci prostřednictvím uvolnění hladkého svalstva v prostatě, hrdla močového měchýře a močové trubice. Také zlepšuje příznaky zadržování moči (jímací symptomy).

#### *Klinická účinnost a bezpečnost*

Účinnost byla prokázána v pilotní studii fáze 3 u pacientů s LUTS spojených s BPH s mikčními (obstrukčními) symptomy s alespoň následující úrovní jímacích (iritačních) symptomů:  $\geq 8$  mikcí/24 hodin a  $\geq 2$  epizody urgency/24 hodin.

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid prokázal ke konci studie statisticky významná zlepšení oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem v obou cílových parametrech, v celkovém mezinárodním skóre prostatických symptomů (IPSS – International Prostate Symptoms Score) a celkovém skóre urgency a frekvence, a rovněž v sekundárních cílových parametrech urgency, mikce, frekvence, průměrně vyloučeného objemu, nykturie, podskóre IPSS močení, podskóre IPSS zadržování moči, IPSS QoL, OAB-q skóre obtěžování a OABq skóre kvality života související se zdravím (HRQoL – Health Related Quality of Life) zahrnující všechna podskóre (zvládání problému, obavy, spánek a sociální aspekt).

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid prokázal významné zlepšení ve srovnání s tamsulosinem OCAS v celkovém skóre urgency a frekvence, stejně jako ve frekvenci močení, v průměrném vyloučeném objemu moči za jednu mikci a podskóre IPSS zadržování moči. To bylo doprovázeno výrazným zlepšením v IPSS QoL a OAB-Q HRQoL celkovém skóre včetně všech podskóre. Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid navíc dle očekávání nebyl horší než tamsulosin OCAS v celkovém IPSS ( $p < 0,001$ ) skóre.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid*

Níže uvedené informace uvádějí farmakokinetické parametry po opakovaném podávání přípravku.

Studie relativní biologické dostupnosti po více dávkách prokázala, že podávání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu vede ke srovnatelné expozici jako při současném podání samostatných tablet solifenacinu a tamsulosinu OCAS ve stejných dávkách.

#### *Absorpce*

Po opakovaném podání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu se  $t_{max}$  solifenacinu pohyboval mezi 4,27 hodinami a 4,76 hodinami v různých studiích;  $t_{max}$  tamsulosinu se pohyboval mezi 3,47 hodinami a 5,65 hodinami. Odpovídající  $C_{max}$  hodnoty solifenacinu se pohybovaly mezi 26,5 ng/ml a 32,0 ng/ml, zatímco hodnota  $C_{max}$  tamsulosinu se pohybovala mezi 6,56 ng/ml a 13,3 ng/ml. Hodnoty AUC solifenacinu se pohybovaly mezi 528 ng.h/ml a 601 ng.h/ml, a tamsulosinu mezi 97,1 ng.h/ml a 222 ng.h/ml. Absolutní biologická dostupnost solifenacinu je přibližně 90%, zatímco tamsulosinu se podle odhadu absorbuje 70 % až 79 %.

Studie vlivu jedné dávky jídla byla provedena se solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem dávkovaným nalačno, po nízkotučné, nízkokalorické snídani a po vysoce kalorické snídani s vysokým obsahem tuku. Po vysoce kalorické snídani s vysokým obsahem tuku bylo pozorováno 54% zvýšení u hodnoty  $C_{max}$  pro složku tamsulosinu solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu ve srovnání se stavem nalačno, zatímco AUC bylo zvýšeno o 33 %. Nízkotučná, nízkokalorická snídane neovlivnila farmakokinetiku tamsulosinu. Farmakokinetika solifenacinové složky nebyla ovlivněna ani nízkotučnou, nízkokalorickou snídani, ani vysoce kalorickou snídani s vysokým obsahem tuku.

Souběžné podávání solifenacinu a tamsulosinu OCAS vedlo k 1,19násobnému zvýšení  $C_{max}$  a 1,24násobnému zvýšení AUC tamsulosinu ve srovnání s AUC samostatně podaných tablet tamsulosinu OCAS. Nebyl zaznamenán žádný náznak svědčící o vlivu tamsulosinu na farmakokinetiku solifenacinu.

### *Eliminace*

Po jednorázovém podání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu se biologický poločas  $t_{1/2}$  solifenacinu pohyboval v rozmezí od 49,5 hodiny do 53,0 hodin a u tamsulosinu od 12,8 hodin do 14,0 hodin.

Opakované dávky verapamilu 240 mg jednou denně podávané se solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem vedly k 60% nárůstu  $C_{max}$  a 63% nárůstu AUC u solifenacinu, zatímco u tamsulosinu se  $C_{max}$  zvýšil o 115 % a AUC o 122 %. Změny v  $C_{max}$  a AUC nejsou považovány za klinicky relevantní.

Populační farmakokinetické analýzy dat studií fáze 3 ukázaly, že intraindividuální variabilita farmakokinetiky tamsulosinu souvisela s rozdíly ve věku, tělesné výšce a plazmatické koncentraci  $\alpha_1$ -kyselého glykoproteinu. Vyšší věk a  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein byly spojeny se zvýšením AUC, zatímco větší výška byla spojena se snížením AUC. Stejně faktory vedly k podobným změnám ve farmakokinetice solifenacinu. Kromě toho bylo zvýšení gama-glutamyl-transpeptidázy spojeno s vyššími hodnotami AUC. Tyto změny v AUC nejsou považovány za klinicky relevantní.

Informace o jednotlivých léčivých látkách používaných jako jednotlivé samostatné přípravky dotváří úplnost farmakokinetických vlastností solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu:

### Solifenacin

#### *Absorpce*

U tablet solifenacinu je hodnota  $t_{max}$  nezávislá na dávce a dochází k ní 3 až 8 hodin po opakovaném podání dávky.  $C_{max}$  a AUC se zvyšují v poměru k dávce mezi 5 a 40 mg. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 90%.

#### *Distribuce*

Zdánlivý distribuční objem solifenacinu po nitrožilním podání je přibližně 600 l. Přibližně 98 % solifenacinu se váže na plazmatické bílkoviny, hlavně  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein.

#### *Biotransformace*

Solifenacin má nízký „first pass effect“, je metabolizován pomalu. Solifenacin je ve velké míře metabolizován v játrech, primárně enzymem CYP3A4. Existují však také jiné metabolické cesty, které mohou přispět k metabolismu solifenacinu. Systémová clearance solifenacinu je přibližně 9,5 l/h. Po perorálním podání byl v plazmě kromě solifenacinu zjištěn ještě jeden farmakologicky aktivní metabolit (4R-hydroxy solifenacin) a tři neaktivní metabolity (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxyl-N-oxid solifenacinu).

### *Eliminace*

Po jednorázovém podání 10 mg [ $^{14}$ C-značeného]-solifenacinu bylo detekováno přibližně 70 % radioaktivity v moči a 23 % ve stolici více než 26 dní. V moči je přibližně 11 % radioaktivity získáno zpět jako

nezměněná léčivá látka; přibližně 18 % jako metabolit *N*-oxid, 9 % jako metabolit 4*R*-hydroxy-*N*-oxid a 8 % jako 4*R*-hydroxy metabolit (aktivní metabolit).

### Tamsulosin

#### *Absorpce*

U tamsulosinu OCAS dochází k  $t_{\max}$  4 až 6 hodin po opakovaném podání dávky 0,4 mg/den.  $C_{\max}$  a AUC se zvyšují v poměru k dávce mezi 0,4 a 1,2 mg. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 57 %.

#### *Distribuce*

Distribuční objem tamsulosinu po nitrožilním podání je přibližně 16 l. Přibližně 99 % tamsulosinu se váže na plazmatické bílkoviny, hlavně  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein.

#### *Biotransformace*

Tamsulosin má nízký „first pass effect“, je metabolizován pomalu. Tamsulosin je ve velké míře metabolizován v játrech, primárně enzymy CYP3A4 a CYP2D6. Systémová clearance tamsulosinu je přibližně 2,9 l/h. Většina tamsulosinu je přítomna v plazmě ve formě nezměněné léčivé látky.

Žádný z metabolitů nebyl účinnější než původní sloučenina.

#### *Eliminace*

Po jednorázovém podání 0,2 mg [ $^{14}\text{C}$ -značeného]-tamsulosinu bylo po 1 týdnu vyloučeno přibližně 76 % radioaktivity v moči a 21 % ve stolici. V moči je přibližně 9 % radioaktivity získáno zpět jako nezměněný tamsulosin; přibližně 16 % jako sulfát o-deetylovaného tamsulosinu a 8 % jako kyselina o-ethoxyfenoxycetová.

### **Charakteristika u specifických skupin pacientů**

#### *Starší populace*

V klinických farmakologických a biofarmaceutických studiích se věk pacientů pohyboval mezi 19 a 79 lety. Po podání solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu byly nejvyšší průměrné hodnoty expozice nalezeny u starších pacientů, ačkoli došlo k téměř úplnému překrytí s jednotlivými hodnotami nalezenými u mladších pacientů. Toto bylo potvrzeno údaji populační farmakokinetické analýzy studií fáze 2 a 3. Přípravek Stiliad se může používat u starších pacientů.

#### *Porucha funkce ledvin*

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid

Přípravek Stiliad se může používat u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, ale má se používat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetika solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin. Následující tvrzení odráží dostupné informace o jednotlivých složkách, pokud jde o poruchu funkce ledvin.

### Solifenacin

Hodnoty AUC a  $C_{\max}$  solifenacinu u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyly výrazně odlišné od hodnot zjištěných u zdravých dobrovolníků. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\leq 30$  ml/min) byla expozice solifenacinu významně větší než u kontrolní skupiny, s nárůstem  $C_{\max}$  přibližně o 30 %, AUC o více než 100 % a prodloužením  $t_{1/2}$  o více než 60 %. Statisticky významný vztah byl pozorován mezi clearancí kreatininu a clearancí solifenacinu.

Farmakokinetika u pacientů podstupujících hemodialýzu nebyla studována.

### Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosinu byla porovnána u 6 pacientů s mírnou až středně těžkou ( $30 \leq \text{CrCl} < 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo těžkou ( $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkce ledvin s 6 zdravými subjekty ( $\text{CrCl} > 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Zatímco byla pozorována změna v celkové plazmatické koncentraci tamsulosinu v důsledku pozměněné vazby na  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein, koncentrace nenavázaného (aktivní) tamsulosin hydrochloridu, stejně jako vnitřní clearance, zůstaly relativně konstantní. Pacienti v konečném stádiu poruchy funkce ledvin ( $\text{CrCl} < 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebyli studováni.

### *Porucha funkce jater*

Solifenacin-sukcinát/tamsulosin-hydrochlorid

Přípravek Stiliad se může používat u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater, ale je kontraindikován u pacientů s těžkým poškozením funkce jater.

Farmakokinetika solifenacin-sukcinátu/tamsulosin-hydrochloridu nebyla studována u pacientů s poškozením funkce jater. Následující tvrzení odráží dostupné informace o jednotlivých složkách, pokud jde o poškození funkce jater.

### Solifenacin

U pacientů se středně těžkým poškozením funkce jater (Child-Pugh skóre 7 až 9) nebyla hodnota  $C_{\text{max}}$  ovlivněna, hodnota AUC se zvýšila o 60 % a  $t_{1/2}$  se zdvojnásobil. Farmakokinetika solifenacinu u pacientů s těžkým poškozením funkce jater nebyla studována.

### Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosinu byla porovnána u 8 pacientů s mírným poškozením funkce jater (Child-Pugh skóre 7 až 9) a 8 zdravých subjektů. Zatímco byla pozorována změna v celkové plazmatické koncentraci tamsulosinu v důsledku pozměněné vazby na  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein, koncentrace nenavázaného (aktivní) tamsulosinu se významně nezměnila a došlo jen k malé (32%) změně vnitřní clearance nenavázaného tamsulosinu. Tamsulosin nebyl studován u pacientů s těžkým poškozením funkce jater.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Se solifenacin-sukcinátem/tamsulosin-hydrochloridem nebyly prováděny neklinické studie. Solifenacin a tamsulosin byly jednotlivě rozsáhle hodnoceny v testech toxicity na zvířatech a zjištěno bylo v souladu se známými farmakologickými účinky. Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro lidi na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, fertility, embryofetálního vývoje, genotoxicity a kancerogenního potenciálu a nevyvolávají obavy o zesílení nebo synergismu nežádoucích účinků při kombinaci solifenacinu a tamsulosinu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Tamsulosinová vrstva – vrstva s řízeným uvolňováním

Mikrokrystalická celulóza

Makrogol vysokomolekulární

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

#### Solifenacinová vrstva – vrstva s okamžitým uvolňováním

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza

Částečně substituovaná hyprolosa  
Magnesium-stearát

Filmový potah

Hypromelosa

Makrogol

Oxid železitý červený (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PA/Al/PVC/Al blistr obsahující 30, 90 nebo 100 tablet.

PA/Al/PVC/Al jednodávkový blistr obsahující 30x1, 90x1 nebo 100x1 tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Adamed Pharma S.A.  
ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

73/224/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. 9. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 5. 2026