

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Urizia 6 mg/0,4 mg tabletter med modifierad frisättning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tvåskiktstablett innehåller ett skikt med 6 mg solifenacinsuccinat motsvarande 4,5 mg solifenacin och ett skikt med 0,4 mg tamsulosinhydroklorid motsvarande 0,37 mg tamsulosin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning

Tabletten är rund, ca 9 mm i diameter, röd filmdragerad och präglad med "6/0.4".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttliga till svåra trängningar, ökad urineringsfrekvens och miktionsbesvär vid benign prostatahyperplasi (BPH) hos män som inte svarar tillfredsställande på behandling med monoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna män, även äldre

En tablett Urizia (6 mg/0,4 mg) en gång dagligen tas oralt med eller utan föda. Maximal dygnsdos är en tablett Urizia (6 mg/0,4 mg).

Tabletten ska sväljas hel, utan att bita i eller tugga den. Krossa inte tabletten.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Effekten av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken för Urizia har inte studerats. Effekten på farmakokinetiken för de enskilda aktiva substanserna är däremot välkänd (se avsnitt 5.2). Urizia kan användas av patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance > 30 ml/min). Patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) bör behandlas med försiktighet och maximal dygnsdos hos dessa patienter är en tablett Urizia (6 mg/0,4 mg) (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Effekten av leverfunktionsnedsättning på farmakokinetiken för Urizia har inte studerats. Effekten på farmakokinetiken för de enskilda aktiva substanserna är däremot välkänd (se avsnitt 5.2). Urizia kan användas av patienter med lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score ≤ 7). Patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 7-9) bör behandlas med försiktighet och maximal dygnsdos hos dessa patienter är en tablett Urizia (6 mg/0,4 mg). Hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score > 9) är användningen av Urizia kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Måttliga och starka hämmare av cytokrom P450 3A4

Maximal dygnsdos bör begränsas till en tablett Urizia (6 mg/0,4 mg). Urizia bör användas med försiktighet av patienter som samtidigt behandlas med måttliga eller starka CYP3A4-hämmare, såsom verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant indikation för användning av Urizia hos barn och ungdomar.

4.3 Kontraindikationer

- Patienter med överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2)
- Patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2)
- Patienter med svår njurfunktionsnedsättning som även behandlas med en kraftig cytokrom P450 (CYP) 3A4-hämmare, t ex ketokonazol (se avsnitt 4.5)
- Patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning som även behandlas med en kraftig cytokrom P450 (CYP) 3A4-hämmare, t ex ketokonazol (se avsnitt 4.5)
- Patienter med svåra gastrointestinala tillstånd (inkluderande toxisk megakolon), myastenia gravis eller trångvinkelglaukom samt patienter med risk för dessa tillstånd
- Patienter med ortostatisk hypotension i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Urizia bör användas med försiktighet av patienter med:

- svår njurfunktionsnedsättning
- risk för urinretention
- gastrointestinala obstruktiva sjukdomar
- risk för minskad gastrointestinal motilitet
- hiatus hernia/gastroesofageal reflux och/eller samtidigt intag av läkemedel (såsom bisfosfonater) som kan utlösa eller förvärra en esofagit
- autonom neuropati.

Patienten skall undersökas för att utesluta förekomst av andra tillstånd som orsakar liknande symtom som benign prostatahyperplasi.

Andra orsaker till frekventa miktationer (hjärtsvikt eller njursjukdom) bör bedömas innan behandling med Urizia påbörjas. Om en urinvägsinfektion förekommer, bör lämplig antibakteriell behandling sättas in.

QT-förlängning och torsade de pointes har observerats hos patienter med riskfaktorer, såsom tidigare QT-förlängningssyndrom och hypokalemi, som behandlas med solifenacinsuccinat.

Angioödem med luftvägsobstruktion har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med solifenacinsuccinat och tamsulosin. Om angioödem uppträder, ska Urizia sättas ut och inte sättas in på nytt. Lämplig behandling och/eller åtgärder bör vidtas.

Anafylaktisk reaktion har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med solifenacinsuccinat. Hos patienter som utvecklar anafylaktiska reaktioner ska Urizia sättas ut och lämplig behandling och/eller åtgärder bör vidtas.

Som gäller för andra alfa₁-adrenoceptorantagonister, kan en blodtryckssänkning förekomma i enstaka fall under behandling med tamsulosin, till följd av detta kan synkope förekomma i sällsynta fall. Patienter som påbörjar behandling med Urizia bör uppmanas att sätta eller lägga sig ner vid första tecken på ortostatisk hypotension (yrsel, svaghet) till dess symtomen har upphört.

IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, en variant av liten pupill-syndrom) har observerats under katarakt- och glaukomkirurgi hos vissa patienter som behandlas eller tidigare behandlats med tamsulosinhydroklorid. IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Behandling med Urizia rekommenderas därför inte att påbörjas hos patienter för vilka katarakt- eller glaukomkirurgi planeras. Utsättning av Urizia 1-2 veckor innan katarakt- eller glaukomkirurgi har angetts vara till hjälp, nyttan av behandlingsutsättning har dock inte fastställts. Vid undersökning inför en planerad katarakt- eller glaukomoperation, bör kirurger och oftalmologisk personal ta med i beaktande om patienter behandlas eller har behandlats med Urizia för att tillförsäkra sig att lämpliga säkerhetsåtgärder kan vidtas för att ta hand om IFIS under operation.

Urizia bör användas med försiktighet då det ges tillsammans med måttliga och starka CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5) och det bör inte användas tillsammans med starka CYP3A4-hämmare, t ex ketokonazol, hos patienter som enligt fenotyp är dåliga metaboliserare av CYP2D6 eller som använder starka CYP2D6-hämmare, t ex paroxetin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med läkemedel med antikolinerga egenskaper kan resultera i mer uttalade terapeutisk effekter och oönskade effekter. Ett intervall på ungefär en vecka skall tillåtas efter att behandling med Urizia har avslutats, innan påbörjandet av en antikolinerg behandling. Den terapeutiska effekten av solifenacin kan minska vid samtidig administrering av kolinerga receptoragonister.

Interaktioner med CYP3A4- och CYP2D6-hämmare

Samtidig administrering av solifenacin och ketokonazol (en kraftig CYP3A4-hämmare) (200 mg/dygn) resulterade i en 1,4- och 2,0-faldig ökning i C_{max} och AUC för solifenacin, medan ketokonazol vid dosen 400 mg/dygn resulterade i en 1,5- och 2,8-faldig ökning i C_{max} och AUC för solifenacin.

Samtidig administrering av tamsulosin och ketokonazol vid dosen 400 mg/dygn resulterade i en 2,2- och 2,8-faldig ökning i C_{max} respektive AUC för tamsulosin.

Eftersom samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare, som ketokonazol, ritonavir, nelfinavir och itraconazol kan ge upphov till ökad exponering för både solifenacin och tamsulosin, bör Urizia användas med försiktighet i kombination med starka CYP3A4-hämmare. Urizia bör inte ges tillsammans med starka CYP3A4-hämmare hos patienter som dessutom enligt fenotyp är dåliga metaboliserare av CYP2D6 eller som redan står på starka CYP2D6-hämmare.

Samtidig administrering av Urizia och verapamil (en måttlig CYP3A4-hämmare) resulterade i en ca 2,2-faldig ökning i C_{max} och AUC (ytan under kurvan) för tamsulosin samt en ca 1,6-faldig ökning i C_{max} och AUC för solifenacin. Urizia bör användas med försiktighet i kombination med måttliga CYP3A4-hämmare.

Samtidig administrering av tamsulosin och den svaga CYP3A4-hämmaren cimetidin (400 mg var 6:e timme) resulterade i en 1,44-faldig ökning i AUC för tamsulosin, medan C_{max} inte ändrades signifikant. Urizia kan användas tillsammans med svaga CYP3A4-hämmare.

Samtidig administrering av tamsulosin och den starka CYP2D6-hämmaren paroxetin (20 mg/dygn) resulterade i en ökning i C_{max} och AUC för tamsulosin med 1,3- respektive 1,6 gånger. Urizia kan användas tillsammans med CYP2D6-hämmare.

Effekten av enzyminduktion på farmakokinetiken för solifenacin och tamsulosin har inte studerats. Eftersom solifenacin och tamsulosin metaboliseras via CYP3A4, är farmakokinetiska interaktioner

med CYP3A4-inducerare (t ex rifampicin) möjliga och kan minska plasmakoncentrationen för solifenacin och tamsulosin.

Övriga interaktioner

Följande information finns tillgänglig för de enskilda aktiva substanserna.

Solifenacin

- Solifenacin kan minska effekten av läkemedel som stimulerar motiliteten i magtarmkanalen, t ex metoklopramid och cisaprid.
- In-vitrostudier med solifenacin har visat att vid terapeutiska koncentrationer, hämmar solifenacin inte CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. Inga interaktioner förväntas därför mellan solifenacin och läkemedel som metaboliseras av dessa CYP enzymer.
- Intag av solifenacin påverkade inte farmakokinetiken för *R*-warfarin eller *S*-warfarin med avseende på effekten på protrombintid.
- Intag av solifenacin påverkade inte farmakokinetiken för digoxin.

Tamsulosin

- Administrering tillsammans med andra alfa₁-adrenoceptorantagonister kan ge upphov till hypotensiva effekter.
- In vitro, påverkades inte den obundna fraktionen av tamsulosin i human plasma av diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptyline, diklofenak, glibenklamid, simvastatin eller warfarin. Tamsulosin påverkade inte den obundna fraktionen av diazepam, propranolol, triklormetiazid eller klormadinon. Diklofenak och warfarin kan däremot öka elimineringshastigheten för tamsulosin.
- Administrering tillsammans med furosemid orsakar en nedgång i plasmanivåerna för tamsulosin, men eftersom nivåerna håller sig inom normalvärdena, kan samtidig användning accepteras.
- In vitro-studier med tamsulosin har visat att vid terapeutiska koncentrationer hämmar inte tamsulosin CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4. Inga interaktioner förväntas därför mellan tamsulosin och läkemedel som metaboliseras via dessa CYP-enzym.
- Inga interaktioner har setts när tamsulosin gavs tillsammans med atenolol, enalapril eller teofyllin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Effekten av Urizia på fertilitet har inte fastställts. Djurstudier med solifenacin eller tamsulosin tyder inte på skadliga effekter på fertilitet och tidig embryonal utveckling (se avsnitt 5.3).

Ejakulationsbesvär har observerats vid korta och långa kliniska studier med tamsulosin. Fall av ejakulationsbesvär, retrograd ejakulation och utebliven ejakulation har rapporterats efter att godkännandet för produkten erhållits.

Graviditet och amning

Urizia är inte indicerat för användning av kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekterna av Urizia på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts. Patienter bör däremot informeras om att yrsel, dimsyn, trötthet och mindre vanligt sömnhushåll kan förekomma, vilket kan påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Urizia kan orsaka antikolinerga biverkningar med, i allmänhet, lätt till måttlig svårighetsgrad. De vanligast rapporterade biverkningarna under de kliniska studier som utförts i samband med utvecklingen av Urizia var muntorrhet (9,5%), följt av konstipation (3,2%) och dyspepsi (inkluderande buksmärta; 2,4%). Andra vanliga biverkningar är yrsel (inkluderande vertigo; 1,4%), dimsyn (1,2%), trötthet (1,2%) och ejakulationsbesvär (inkluderande retrograd ejakulation; 1,5%). Akut urinretention (0,3%, mindre vanligt) är den mest allvarliga biverkningsreaktion som har observerats under behandling med Urizia i kliniska studier.

Tabell över biverkningar

I tabellen nedan i kolumnen över frekvensen biverkningar med Urizia anges biverkningar som har setts under de dubbel-blinda kliniska studier som utförts under utvecklingen av Urizia (baserade på rapporter avseende behandlingsrelaterade biverkningar, som rapporterats av minst två patienter och förekommit i högre frekvens än för placebo i de dubbel-blinda studierna).

I kolumnerna över biverkningsfrekvenserna för solifenacin respektive tamsulosin anges biverkningar som tidigare rapporterats för en av de enskilda komponenterna (som presenteras i produktresumén för solifenacin 5 och 10 mg respektive tamsulosin 0,4 mg) som kan förekomma då Urizia ges (några av dessa har inte observerats under det kliniska utvecklingsprogrammet för Urizia).

Frekvensen för biverkningarna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), inte känd (kan inte uppskattas från tillgängliga data).

Organsystemklass enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens som observerats under utvecklingen av Urizia	Biverkningsfrekvens som observerats för de enskilda substanserna	
		Solifenacin 5 mg och 10 mg [#]	Tamsulosin 0,4 mg [#]
Infektioner och infestationer			
Urinvägsinfektion		Mindre vanlig	
Cystit		Mindre vanlig	
Immunsystemet			
Anafylaktisk reaktion		Inte känd *	
Metabolism och nutrition			
Minskad aptit		Inte känd *	
Hyperkalemi		Inte känd *	
Psykiska störningar			
Hallucination		Mycket sällsynt*	
Förvirringstillstånd		Mycket sällsynt*	
Delirium		Inte känd *	
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel	Vanlig	Sällsynt*	Vanlig
Sömnighet		Mindre vanlig	
Dysgeusi		Mindre vanlig	
Huvudvärk		Sällsynt *	Mindre vanlig

Organsystemklass enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens som observerats under utvecklingen av Urizia	Biverkningsfrekvens som observerats för de enskilda substanserna	
		Solifenacin 5 mg och 10 mg [#]	Tamsulosin 0,4 mg [#]
Synkope			Sällsynt
Ögon			
Dimsyn	Vanlig	Vanlig	Inte känd *
IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)			Inte känd **
Torra ögon		Mindre vanlig	
Glaukom		Inte känd *	
Hjärtat			
Palpitationer		Inte känd *	Mindre vanlig
Torsade de pointes		Inte känd *	
EKG QT-förlängning		Inte känd *	
Förmaksflimmer		Inte känd *	Inte känd *
Arytmi			Inte känd *
Takykardi		Inte känd *	Inte känd *
Blodkär			
Ortostatisk hypotension			Mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Rinit			Mindre vanlig
Torra näslemhinnor		Mindre vanlig	
Dyspné			Inte känd *
Dysfoni		Inte känd *	
Epistaxis			Inte känd *
Magtarmkanalen			
Muntorrhet	Vanlig	Mycket vanlig	
Dyspepsi	Vanlig	Vanlig	
Konstipation	Vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Illamående		Vanlig	Mindre vanlig
Buksmäta		Vanlig	
Gastroesofageal refluxsjukdom		Mindre vanlig	
Diarré			Mindre vanlig
Torr i halsen		Mindre vanlig	
Kräkning		Sällsynt*	Mindre vanlig
Obstruktion i kolon		Sällsynt	

Organsystemklass enligt MedDRA	Biverkningsfrekvens som observerats under utvecklingen av Urizia	Biverkningsfrekvens som observerats för de enskilda substanserna	
		Solifenacin 5 mg och 10 mg [#]	Tamsulosin 0,4 mg [#]
Fecal impaktion		Sällsynt	
Ileus		Inte känd *	
Obehagskänsla i buken		Inte känd *	
Lever och gallvägar			
Leverrubbning		Inte känd *	
Avvikelse i leverfunktionstest		Inte känd *	
Hud och subkutan vävnad			
Pruritus	Mindre vanlig	Sällsynt*	Mindre vanlig
Torr hud		Mindre vanlig	
Utslag		Sällsynt*	Mindre vanlig
Urtikaria		Mycket sällsynt*	Mindre vanlig
Angioödem		Mycket sällsynt*	Sällsynt
Stevens-Johnsons syndrom			Mycket sällsynt
Erytema multiforme		Mycket sällsynt*	Inte känd *
Exfoliativ dermatit		Inte känd *	Inte känd *
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Muskelsvaghet		Inte känd *	
Njurar och urinvägar			
Urinretention***	Mindre vanlig	Sällsynt	
Miktionssvårighet		Mindre vanlig	
Njurfunktionsnedsättning		Inte känd*	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			
Ejakulationsbesvär inkluderande retrograd ejakulation och utebliven ejakulation	Vanlig		Vanlig
Priapism			Mycket sällsynt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Trötthet	Vanlig	Mindre vanlig	
Perifert ödem		Mindre vanlig	
Asteni			Mindre vanlig

[#]: Biverkningarna för solifenacin och tamsulosin som finns med i denna tabell är de biverkningar som anges i produktresumén för de båda produkterna.

*: från rapportering efter marknadsföring. Eftersom dessa spontanrapporterade fall är från den internationella erfarenheten efter marknadsföring kan inte frekvenserna och den roll solifenacin eller tamsulosin haft för uppkomsten fastställas på ett tillförlitligt sätt.

**: från rapportering efter marknadsföring, observerade under katarakt- och glaukomkirurgi.

***: se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

Långtidssäkerhet med Urizia

Den biverkningsprofil som setts vid behandling i upp till 1 år liknar den som setts i 12-veckorsstudierna. Läkemedlet tolereras väl och inga särskilda biverkningar har satts i samband med långtidsanvändning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Beträffande urinretention se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

Äldre

Den terapeutiska indikationen för Urizia, måttliga till svåra lagringssymtom (trängningar, ökad urineringsfrekvens) och miktionsbesvär vid benign prostatahyperplasi (BPH), är en sjukdom som förekommer hos äldre män. Den kliniska utvecklingen av Urizia har utförts på patienter i åldersgruppen 45 till 91 år, genomsnittsåldern var 65 år. Biverkningarna i den äldre populationen liknade de som förekommer i den yngre populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser med kombinationen solifenacin och tamsulosin kan potentiellt resultera i svåra antikolinerga effekter plus akut hypotension. Den högsta dos som tagits av misstag under en klinisk studie motsvarar 126 mg solifenacinsuccinat och 5,6 mg tamsulosinhydroklorid. Denna dos tolererades väl, med lätt muntorrhet i 16 dagar som enda rapporterade biverkning.

Behandling

I händelse av överdos med solifenacin och tamsulosin, bör patienten behandlas med aktivt kol. Ventrikelsköljning kan tillämpas om den utförs inom 1 timme, kräkning bör däremot inte framkallas.

Som för andra antikolinerga läkemedel, kan symtom på överdosering orsakad av solifenacinkomponenten behandlas enligt följande:

- Svåra centrala antikolinerga effekter som t ex hallucinationer eller uttalad excitation: behandlas med fysostigmin eller karbakol.
- Konvulsioner eller uttalad excitation: behandlas med benzodiazepiner.
- Respiratorisk insufficiens: behandlas med konstgjord andning.
- Takykardi: behandlas symtomatiskt vid behov. Betablockerande medel bör användas med försiktighet, eftersom samtidig överdosering med tamsulosin potentiellt kan inducera svår hypotension.
- Urinretention: behandlas med kateterisering.

Som för andra läkemedel med antimuskarin effekt, i händelse av överdosering bör särskild uppmärksamhet fästas på patienter med en känd risk för QT-förlängning (t ex hypokalemi, bradykardi och samtidig administrering av läkemedel för vilka det är känt att de kan förlänga QT-intervall) och relevanta befintliga hjärtsjukdomar (t ex ischemi i myokardiet, arytm, hjärtsvikt).

Akut hypotension, som kan uppträda efter överdosering orsakad av tamsulosin, bör behandlas symtomatiskt. Hemodialys är troligtvis inte till hjälp eftersom tamsulosin i mycket hög grad binds till plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: alfa-adrenoreceptor antagonister

ATC-kod: G04CA53

Verkningsmekanism

Urizia är en fast kombination av två aktiva substanser, solifenacin och tamsulosin, i samma tablett. Dessa läkemedelssubstanser har oberoende och kompletterande verkningsmekanismer för behandling av LUTS (nedre urinvägssymtom) i samband med BPH, med lagringssymtom.

Solifenacin är en kompetitiv och selektiv antagonist hos muskarinreceptorer som saknar affinitet av betydelse för olika andra receptorer, enzymer och jonkanaler som testats. Solifenacin har den högsta affiniteten till muskarin M_3 -receptorer, följt av muskarin M_1 - och M_2 -receptorer.

Tamsulosin är en alfa₁-adrenoreceptor (AR)-antagonist. Den binds selektivt och kompetitivt till postsynaptiska alfa₁-AR, särskilt till subtyperna alfa_{1A} och alfa_{1D} och är en potent antagonist i de nedre urinvägarnas vävnad.

Farmakodynamisk effekt

Urizia tabletter består av två aktiva substanser med oberoende och kompletterande effekter vid LUTS i samband med BPH med lagringssymtom:

Solifenacin förbättrar lagringsfunktionsbesvär relaterade till icke-neuronal frisättning av acetylcholin som aktiverar M_3 -receptorer i blåsan. Icke-neurontalt frisatt acetylcholin ökar sensiteten hos den urotelialis känselfunktionen som visar sig som urinträngning och ökad urineringsfrekvens.

Tamsulosin förbättrar miktionsymptom (ökar den maximala urinflödes hastigheten) genom att minska obstruktion genom relaxering av den mjuka muskulaturen i prostata, blåshalsen och urinröret. Det förbättrar även lagringssymtom.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt visades i en pivotal fas-3 studie hos patienter med LUTS i samband med BPH med miktions- (obstruktiva) symtom med minst följande grad av lagrings- (irritativa) symtom: ≥ 8 miktions/dygn och ≥ 2 episoder av urinträngning/dygn.

Urizia visade statistiskt signifikant förbättring från utgångsvärdet till dess studien avslutades jämfört med placebo avseende de två primära endpoints, total International Prostate Symptom Score (IPSS) och Total Urgency and Frequency Score samt avseende de sekundära endpoints urinträngning, miktionsfrekvens, genomsnittlig volym per miktions, nokturi, IPSS Voiding sub-score, IPSS Storage sub-score, IPSS Quality of Life (QoL), Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) Bother score och OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL) score inkluderande alla sub-scores (coping, oro, sömn och socialt). Urizia visade en avsevärd förbättring jämfört med tamsulosin OCAS (Oral Controlled Absorption System) avseende Total Urgency and Frequency Score, såväl som på miktionsfrekvens, genomsnittlig tömningsvolym per miktions och IPSS storage sub-score. Detta åtföljdes av signifikanta förbättringar av IPSS QoL och OAB-Q HRQoL total score inkluderande alla sub-scores. Urizia var därtill som förväntat inte sämre jämfört med tamsulosin OCAS avseende total IPSS ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Urizia

I informationen nedan presenteras de farmakokinetiska parametrarna efter multipel dosering med Urizia. En relativ biotillgänglighetsstudie med multipla doser visade att administrering av Urizia resulterar i jämförbar exponering som den vid samtidig administrering via det oralt kontrollerade absorptionssystemet (OCAS) av två separata tabletter innehållande solifenacin respektive tamsulosin i motsvarande dos.

Absorption

Efter upprepad dosering med Urizia, varierade $t_{\max}$ för solifenacin mellan 4,27 timmar och 4,76 timmar i olika studier; $t_{\max}$ för tamsulosin varierade mellan 3,47 timmar och 5,65 timmar. Motsvarande $C_{\max}$ -värden för solifenacin varierade mellan 26,5 ng/ml och 32,0 ng/ml, medan $C_{\max}$ för tamsulosin varierade mellan 6,56 ng/ml och 13,3 ng/ml. AUC-värdena för solifenacin varierade mellan 528 ng.h/ml och 601 ng.h/ml och för tamsulosin mellan 97,1 ng.h/ml och 222 ng.h/ml. Den absoluta biotillgängligheten för solifenacin är ungefär 90%, medan för tamsulosin beräknas att 70% till 79% absorberas.

En enkeldosstudie avseende effekt av föda utfördes då Urizia gavs under fasta, efter en frukost med lågt fett- och lågt kaloriinnehåll samt efter en frukost med högt fett- och högt kaloriinnehåll. Efter frukosten med högt fett- och högt kaloriinnehåll sågs en 54%-ig ökning i $C_{\max}$ för tamsulosinkomponenten i Urizia jämfört med vid fasta medan AUC ökade med 33%. En frukost med lågt fett- och lågt kaloriinnehåll påverkade inte farmakokinetiken för tamsulosin. Farmakokinetiken för solifenacinkomponenten påverkades inte av vare sig frukosten med lågt fett- och lågt kaloriinnehåll eller frukosten med högt fett- och högt kaloriinnehåll.

Samtidig administrering av solifenacin och tamsulosin OCAS (oral controlled absorption system) resulterade i en 1,19-faldig ökning i $C_{\max}$ och en 1,24-faldig ökning i AUC för tamsulosin i jämförelse med AUC för tamsulosin OCAS då enbart tabletter administrerades. Ingen indikation på en effekt av tamsulosin på farmakokinetiken för solifenacin.

Eliminering

Efter en enkel administrering av Urizia varierade $t_{1/2}$ för solifenacin mellan 49,5 timmar och 53,0 timmar och för tamsulosin mellan 12,8 timmar och 14,0 timmar.

Multipla doser verapamil 240 mg en gång per dag som gavs tillsammans med Urizia resulterade i en 60%-ig ökning i $C_{\max}$ och en 63%-ig ökning i AUC för solifenacin, medan för tamsulosin ökade $C_{\max}$ med 115% och AUC med 122%. Ändringarna i $C_{\max}$ och AUC bedöms inte vara kliniskt relevanta.

Populationsfarmakokinetisk analys av fas-3 data visade att den intra-individuella variabiliteten i farmakokinetiken för tamsulosin var relaterad till skillnader i ålder, längd och plasmakoncentration av α_1 -syrens glykoprotein. En ökning i ålder och α_1 -syrens glykoprotein associerades med en ökning i AUC, medan en ökning i längd förknippades med en minskning i AUC. Samma faktorer resulterade i liknande förändringar i farmakokinetiken för solifenacin. Dessutom var ökningarna i gammaglutamyl-transpeptidas förenade med högre AUC värden. Dessa ändringar i AUC bedöms inte vara kliniskt relevant.

Information från de enskilda aktiva substanserna när de har använts som enskilda produkter kompletterar bilden av de farmakokinetiska egenskaperna för Urizia:

Solifenacin

Absorption

För solifenacin tabletter är $t_{\max}$ oberoende av dosen och uppträder 3 till 8 timmar efter multipel dosering. $C_{\max}$ och AUC ökar dosproportionerligt vid doser mellan 5 och 40 mg. Absolut biotillgänglighet är ca 90%.

Distribution

Den apparenta distributionsvolymen för solifenacin efter intravenös administrering är ca 600 l. Ungefär 98% av solifenacin är bundet till plasmaproteiner, främst α_1 -syrans glykoprotein.

Biotransformering

Solifenacin har en låg förstapassage-effekt och metaboliseras långsamt. Solifenacin genomgår omfattande metabolism i levern, främst via CYP3A4. Alternativa metabolismvägar finns dock, som kan bidra till metabolismen av solifenacin. Systemisk clearance för solifenacin är ca 9,5 l/h. Efter oral dosering har förutom solifenacin en farmakologiskt aktiv (4*R*-hydroxisolifenacin) och tre inaktiva metaboliter (*N*-glukuroniden, *N*-oxiden och 4*R*-hydroxyl-*N*-oxiden av solifenacin) identifierats i plasma.

Eliminering

Efter en enkel administrering av 10 mg [^{14}C -märkt]-solifenacin, uppmättes ca 70% av radioaktiviteten i urin och 23% i feces under 26 dagar. I urin återfanns ca 11% av radioaktiviteten som oförändrad aktiv substans; ca 18% som *N*-oxidmetabolit, 9% som 4*R*-hydroxi-*N*-oxidmetabolit och 8% som 4*R*-hydroximetabolit (aktiv metabolit).

Tamsulosin

Absorption

För tamsulosin OCAS, uppnås $t_{\max}$ 4 till 6 timmar efter multipel dosering med 0,4 mg/dag. $C_{\max}$ och AUC ökar proportionerligt vid dos mellan 0,4 och 1,2 mg. Den absoluta biotillgängligheten beräknas vara ca 57%.

Distribution

Distributionsvolymen för tamsulosin efter intravenös administrering är ca 16 l. Ca 99% av tamsulosin är bundet till plasmaproteiner, främst α_1 -syrans glykoprotein.

Biotransformering

Tamsulosin har en låg förstapassage-effekt och metaboliseras långsamt. Tamsulosin metaboliseras i hög grad av levern, främst via CYP3A4 och CYP2D6. Systemisk clearance för tamsulosin är ca 2,9 l/h. Merparten tamsulosin förekommer i plasma i form av oförändrad aktiv substans. Ingen av metaboliterna var mer aktiv än modersubstansen.

Eliminering

Efter en enkeldos om 0,2 mg [^{14}C -märkt]-tamsulosin återfanns efter 1 vecka ca 76% av radioaktiviteten utsöndrad i urinen och 21% i feces. I urinen återfanns ca 9% av radioaktiviteten som oförändrat tamsulosin; ca 16% som sulfaten av *o*-deetylerat tamsulosin, och 8% som *o*-etoxyfenoxylättiksyra.

Egenskaper hos särskilda patientgrupper

Äldre

I de kliniskt farmakologiska och biofarmaceutiska studierna, varierade åldern hos försökspersonerna mellan 19 och 79 år. Efter administrering av Urizia, sågs de högsta medellexponeringsvärdena hos de äldre försökspersonerna, det förekom dock en nästan fullständig överlappning av individuella värden från yngre försökspersoner. Detta bekräftades av populationsfarmakokinetisk analys av data från fas 2 och 3. Urizia kan användas av äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Urizia

Urizia kan användas av patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning, men bör användas med försiktighet av patienter med svår njurfunktionsnedsättning.

Farmakokinetiken för Urizia har inte studerats hos patienter med njurfunktionsnedsättning. Följande information finns tillgänglig för de enskilda komponenterna beträffande njurfunktionsnedsättning.

Solifenacin

AUC och $C_{\max}$ för solifenacin hos patienter med lätt eller måttlig njurfunktionsnedsättning var inte signifikant skilda från vad som sågs hos friska försökspersoner. Hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≤ 30 ml/min), var exponeringen för solifenacin signifikant högre än hos kontrollgruppen, med öknings i $C_{\max}$ om ca 30%, AUC om mer än 100% och $t_{1/2}$ om mer än 60%. Ett statistiskt signifikant förhållande sågs mellan kreatininclearance och solifenacinclearance. Farmakokinetik hos patienter som genomgick hemodialys har inte studerats.

Tamsulosin

Farmakokinetiken för tamsulosin har jämförts hos 6 försökspersoner med lätt till måttlig ($30 \leq \text{CrCl} < 70$ ml/min/1,73 m²) eller svår (≤ 30 ml/min/1,73 m²) njurfunktionsnedsättning och 6 friska försökspersoner ($\text{CrCl} > 90$ ml/min/1,73 m²). Medan en ändring i den totala plasmakoncentrationen av tamsulosin sågs som ett resultat av ändrad bindning till α_1 -syrens glykoprotein, den obundna (aktiva) koncentrationen av tamsulosinhydroklorid, såväl som inre clearance, förblev relativt konstanta. Patienter med långt framskriden njursjukdom ($\text{CrCl} < 10$ ml/min/1,73 m²) har inte studerats.

Leverfunktionsnedsättning

Urizia

Urizia kan användas av patienter med lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning, men är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Farmakokinetiken för Urizia har inte studerats hos patienter med leverfunktionsnedsättning. Följande information finns tillgänglig för de enskilda komponenterna beträffande leverfunktionsnedsättning.

Solifenacin

Hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 7 till 9) var $C_{\max}$ inte påverkat, AUC ökade med 60% och $t_{1/2}$ fördubblades. Farmakokinetiken för solifenacin hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning har inte studerats.

Tamsulosin

Farmakokinetiken för tamsulosin har jämförts hos 8 försökspersoner med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 7 till 9) och 8 friska försökspersoner. Medan en förändring i the total plasmakoncentration av tamsulosin sågs till följd av ändrad bindning till α_1 -syrans glykoprotein, ändrades inte koncentrationen av obundet (aktivt) tamsulosin signifikant med endast en ringa (32%) förändring i inre clearance för obundet tamsulosin. Tamsulosin har inte studerats hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniskastudier har inte utförts med Urizia. Solifenacin och tamsulosin har genomgått omfattande utvärderingar var för sig i djurtoxicitetsstudier och fynden överensstämde med de kända farmakologiska effekterna. Data från icke-kliniskastudier tyder inte på några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter upprepad dosering, fertilitet, embryofetal utveckling, genotoxicitet och karcinogenetisk potential och ger inte upphov till oro för potentiering eller synergieffekter av biverkningar när solifenacin och tamsulosin kombineras.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Maltos
Macrogol 7.000.000
Macrogol 8000
Magnesiumstearat (E470b)
Butylhydroxytoluen (E321)
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri (E551)
Hypromellos (E464)
Järnoxid, röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av aluminium innehållande 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 eller 200 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att tillhandahållas.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma a/s
Arne Jacobsens Allé 15
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49635

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-12-05
Datum för den senaste förnyelsen: 2018-05-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-10-22