

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Клетка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Раз. №	20230058
Разрешение №	61985 / 22-03-2023
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золтазен 6 mg/0,4 mg таблетки с изменено освобождаване
Zoltazen 6 mg/0.4 mg modified-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа слой от 6 mg солифенацинов сукцинат (solifenacin succinate), съответстващ на 4.5 mg солифенацин свободна база и слой от 0,4 mg тамсулозинов хидрохлорид (tamsulosin hydrochloride), съответстващ на 0,37 mg тамсулозин свободна база.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване.

Всяка таблетка е червена, филмирана, кръгла, двойноизпъкнала, с вдлъбнато релефно означение „6 04” от едната страна, и с диаметър от приблизително 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерени до тежки симптоми на съхранение (неотложност, повишена честота на уриниране) и симптоми на изпразване, свързани с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) при мъже, които отговарят неадекватно на лечение с монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни мъже, включително хора в старческа възраст

Една таблетка (6 mg/0,4 mg) Золтазен приемана перорално веднъж дневно, с или без храна. Максималната дневна доза е една таблетка Золтазен (6 mg/0,4 mg).

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Ефектът на бъбречната недостатъчност върху фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/ тамсулозинов хидрохлорид не е проучван. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Золтазен може да се използва при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 30 ml/min). Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) трябва да се лекуват с внимание, а максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Золтазен (6 mg/0,4 mg) (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Ефектът на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/ тамсулозинов хидрохлорид не е проучван. Въпреки това, ефектът върху фармакокинетиката на отделните активни вещества е добре известен (вж. точка 5.2). Золтазен може да се използва при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор ≤ 7). Пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор 7-9) трябва да се лекуват с внимание, а максималната дневна доза при тези пациенти е една таблетка Золтазен (6 mg/0,4 mg). При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор > 9), приложението на Золтазен е противопоказано (вж. точка 4.3).



Умерени и мощни инхибитори на цитохром P450 3A4

Максималната дневна доза на Золтазен трябва да се ограничи до една таблетка (6 mg/0,4 mg). Золтазен трябва да се използва с внимание при пациенти лекувани едновременно с умерени или мощни инхибитори на CYP3 A4, напр. верапамил, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, итраконазол (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Няма съответни показания за приложение на солифенацинов сукцинат/ тамсулозинов хидрохлорид при деца и юноши.

Начин на приложение

Золтазен е за перорално приложение. Таблетката с изменено освобождаване трябва да се погълне цяла с вода, без да се дъвче, начупва или разтрошава.

4.3 Противопоказания

- Пациенти със свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- Пациенти, подлежащи на хемодиализа (вж. точка 5.2),
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2),
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане, които са лекувани също с мощен инхибитор на цитохром P450 (CYP) 3A4, напр. кетоконазол (вж. точка 4.5),
- Пациенти с умерено чернодробно увреждане, които са лекувани също с мощен CYP3A4 инхибитор, напр. кетоконазол (вж. точка 4.5),
- Пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване (включително токсичен мегаколон), миастения гравис или тясноъгълна глаукома и пациенти с риск от такива заболявания,
- Пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Золтазен трябва да се използва с внимание при пациенти с:

- тежко бъбречно увреждане,
- риск от задържане на урина,
- стомашно-чревно обструктивно заболяване,
- риск от намален мотилитет на стомашно-чревния тракт,
- хиатална херния/гастроезофагеален рефлукс и/или такива пациенти, които приемат едновременно лекарствени продукти (като например бифосфонати), които могат да предизвикат или да обострят езофагит,
- вегетативна невропатия.

Пациентът трябва да бъде прегледан, за да се изключи наличието на други състояния, които може да причинят подобни симптоми като доброкачествената простатна хиперплазия.

Преди да се започне лечение със Золтазен трябва да се преценят други причини за често уриниране (сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване). Ако е налична инфекция на уринарния тракт трябва да се започне съответно антибактериално лечение.

Наблюдавани са удължаване на QT и Torsade de Pointes при пациенти с рисков фактори като вече наличен синдром на удължен QT и хипокалиемия, които са лекувани със солифенацинов сукцинат.

За някои пациенти на солифенацинов сукцинат и тамсулозин е съобщен ангиоедем с обструкция на дихателните пътища. Золтазен трябва да се спре, ако настъпи ангиоедем, и да не се започва отново. Трябва да се назначи подходящо лечение и/или мерки.

При някои пациенти на лечение със солифенацинов сукцинат са докладвани анафилактични реакции. При пациенти, които проявят анафилактични реакции, лечението със Золтазен трябва да се спре и да се назначи подходящо лечение и/или мерки.



Както и при другите α -1 адренорецепторни антагонисти, в отделни случаи може да се появи понижаване на кръвното налягане по време на лечението с тамсулозин, в следствие на което още по-рядко може да се получи синкоп. При първите признаци на ортостатична хипотония (световъртеж, слабост) пациентите, започващи лечение с Золтазен, трябва да бъдат предупредени да седнат или да легнат, докато отзвучат симптомите.

По време на операции за катаракта и глаукома при някои пациенти на, или които са били на лечение с тамсулозинов хидрохлорид, е наблюдаван „Интраоперативен Флопи Ирис Синдром“ (ИФИС, вариант на синдрома на малката зеница). ИФИС може да повиши риска от очни усложнения по време и след операцията. Следователно, не се препоръчва започване на лечение със Золтазен при пациенти, за които е планирана операция на катаракта или глаукома. Счита се, че прекратяване на лечението с Золтазен 1-2 седмици преди операция за катаракта или глаукома би могло да помогне, но ползите от спиране на терапията все още не са установени. По време на предоперативната оценка хирурзите и офталмологичните екипи трябва да обсъдят дали пациентите, подлежащи на операция за катаракта или глаукома, са или са били лекувани със Золтазен, за да осигурят съответни мерки, които да се предприемат за справяне с ИФИС по време на операцията.

Золтазен трябва да се използва с внимание в комбинация с умерени и силни инхибитори на CYP3A4 (виж точка 4.5) и той не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4, напр. кетоконазол, при пациенти, които са с CYP2D6 фенотип на слаби метаболитатори или използват мощни инхибитори на CYP2D6, напр. пароксетин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение с други лекарствени продукти с антихолинергични свойства може да доведе до засилени терапевтични ефекти и нежеланите реакции. Трябва да мине интервал от около една седмица след спиране на лечението с Золтазен преди да се започне приема на друго антихолинергично средство. Лечебният ефект на солифенацин може да се понижи при едновременно прилагане на агонисти на холинергичните рецептори.

Взаимодействия с CYP3A4 и CYP2D6 инхибитори

Едновременното приложение на солифенацин с кетоконазол (мощен CYP3A4 инхибитор) (200 mg/дневно) води до 1,4- и 2,0-кратно повишение на C_{max} и на площта под кривата (AUC) на солифенацин, докато кетоконазол в доза 400 mg/дневно води до 1,5- и 2,8-кратно повишение на C_{max} и на AUC на солифенацин.

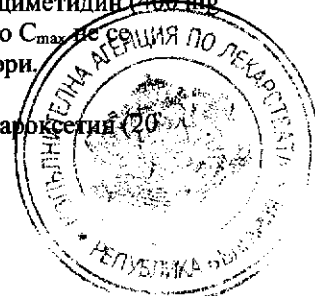
Едновременното приложение на тамсулозин с кетоконазол в доза 400 mg/дневно води до 2,2- и 2,8-кратно повишение на C_{max} и на AUC на тамсулозин, съответно.

Тъй като едновременното приложение с мощни инхибитори на CYP3A4, като кетоконазол, ритонавир, нелфинавир и итраконазол може да доведе до повишена експозиция както на солифенацин, така и на тамсулозин, Золтазен трябва да се използва с внимание в комбинация с мощни CYP3A4 инхибитори. Золтазен не трябва да се прилага заедно с мощни CYP3A4 инхибитори на пациенти, които са също с фенотип на слаби CYP2D6 метаболитатори или вече използват мощни CYP2D6 инхибитори.

Едновременното приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид с верапамил (умерен CYP3A4 инхибитор) води до приблизително 2,2-кратно повишение на C_{max} и AUC на тамсулозин и приблизително 1,6-кратно повишение на C_{max} и AUC на солифенацин. Золтазен трябва да се използва с внимание в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A4.

Едновременното приложение на тамсулозин със слабия CYP3A4 инхибитор циметидин (400 mg на всеки 6 часа) води до 1,44-кратно повишение в AUC на тамсулозин, докато C_{max} не се променя значимо. Золтазен може да се използва със слаби CYP3A4 инхибитори.

Едновременното приложение на тамсулозин с мощния CYP2D6 инхибитор пароксетин (20



mg/дневно) води до повишение на C_{\max} и AUC на тамсулозин, с фактор 1.3 и 1.6, съответно. Золтазен може да се използва с CYP2D6 инхибитори.

Ефектът от ензимна индукция върху фармакокинетиката на солифенацин и тамсулозин не са проучвани. Тъй като солифенацин и тамсулозин се метаболизират от CYP3A4, възможни са фармакокинетични взаимодействия с CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин), което може да намали плазмената концентрация на солифенацин и тамсулозин.

Други взаимодействия

Следните твърдения отразяват информацията, налична за отделните активни вещества.

Солифенацин

- Солифенацин може да редуцира ефекта на лекарствени продукти, които стимулират моториката на стомашно-чревния тракт, като метоклопрамид и цизаприд.
- *In vitro* проучвания със солифенацин показват, че при терапевтични концентрации, солифенацин не инхибира CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Затова не се очакват взаимодействия между солифенацин и лекарства, метаболизирани от тези CYP ензими.
- Приемът на солифенацин не изменя фармакокинетиката на R-варфарин или S-варфарин, или техните ефекти по отношение на протромбиновото време.
- Приемът на солифенацин не влияе върху фармакокинетиката на дигоксин.

Тамсулозин

- Едновременното приложение с други α -1 адренорецепторни антагонисти може да доведе до хипотензивни ефекти.
- *In vitro*, свободната фракция на тамсулозин в плазмата при хора не се променя от диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастатин или варфарин. Тамсулозин не променя свободната фракция на диазепам, пропранолол, трихлорметиазид или хлормадион. Диклофенак и варфарин все пак може да засилят степента на елиминиране на тамсулозин.
- Едновременното приложение с фуросемид води до спадане на плазмените нива на тамсулозин но, тъй като нивата остават в нормалните граници, съвместното приложение е приемливо.
- *In vitro* проучвания с тамсулозин показват, че при терапевтични концентрации, тамсулозин не инхибира CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4. Затова не се очакват взаимодействия между тамсулозин и лекарства, метаболизирани от тези CYP ензими.
- Не са наблюдавани взаимодействия, когато тамсулозин се прилага едновременно с атенолол, еналаприл или теофилин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Ефектът на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид върху фертилитета не е установен. Проучвания върху животни със солифенацин или тамсулозин не показват вредни ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие (вж. точка 5.3).

В краткосрочни и дългосрочни клинични проучвания с тамсулозин са наблюдавани нарушения в еякулацията. През периода след разрешаването за употреба са съобщавани случаи на нарушения в еякулацията, ретроградна еякулация и невъзможност за еякулация.

Бременност и кърмене

Золтазен не е показан за приложение при жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, пациентите трябва да бъдат информирани за възможната поява на замаяване, замъглено зрение, умора и нечесто



сомнолентност, които може негативно да повлияят на способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Золтазен може да причини антихолинергични нежелани реакции, като цяло с лека до умерена тежест. Най-често докладваната нежелана реакция по време на клиничните проучвания, проведени за разработване на комбинация 6 mg солифенацинов сукцинат/0,4 mg тамсулозинов хидрохлорид са сухота в устата (9,5%), последвана от запек (3,2%) и диспепсия (включително коремна болка: 2,4%). Други чести нежелани реакции са замаяност (включително световъртеж: 1,4%), замъглено зрение (1,2%), умора (1,2%) и нарушения в еякулацията (включително ретроградна еякулация; 1,5%). Най-сериозната нежелана реакция, която е наблюдавана по време на лечение със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид в клинични проучвания е остро задържане на урина (0,3%, нечести).

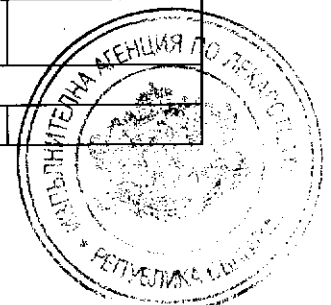
Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Колона „Честота за солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид” на таблицата по-долу отразява нежеланите лекарствени реакции, които са наблюдавани по време на двойно слепи клинични проучвания, провеждани за разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид (основани на съобщения за свързани с лечението нежелани реакции, които са съобщени от поне двама пациента и настъпили с честота по-висока от тази за плацебо в двойно слепите проучвания).

Колоните „честота за солифенацин” и „честота за тамсулозин” отразяват нежеланите лекарствени реакции (НЛР) докладвани преди това с един от отделните компоненти (както е представено в кратката характеристика на продукта (КХП) на солифенацин 5 и 10 mg и тамсулозин 0,4 mg съответно), които може също да настъпят, когато се получава Золтазен (някои от тях не са наблюдавани по време на програмата за клинично разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

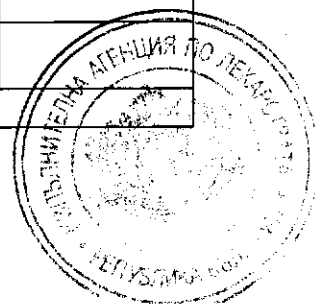
Системо-органна класификация (СОК) / предпочитан термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид	Честота на НЛР, наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg #	Тамсулозин 0,4 mg #
Инфекции и инфестации			
Инфекции на уринарния тракт		Нечести	
Цистит		Нечести	
Нарушения на имунната система			
Анафилактични реакции		С неизвестна честота*	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Понижен апетит		С неизвестна честота*	
Хиперкалиемия		С неизвестна честота*	
Психични нарушения			
Халюцинации		Много редки*	



Системо-органна класификация (СОК) / предпочитан термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на солифенацинов сукцинат/тамеулозинов хидрохлорид	Честота на НЛР, наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg #	Тамсулозин 0,4 mg #
Състояние на обърканост		Много редки*	
Делириум		С неизвестна честота*	
Нарушения на нервната система			
Замаяност	Чести	Редки*	Чести
Сомнолентност		Нечести	
Дисгезия		Нечести	
Главоболие		Редки*	Нечести
Синкоп			Редки
Нарушения на очите			
Замъглено зрение	Чести	Чести	С неизвестна честота*
Интраоперативен Флопи Ирис Синдром (ИФИС)			С неизвестна честота**
Сухота в очите		Нечести	
Глаукома		С неизвестна честота*	
Зрителни нарушения			С неизвестна честота*
Сърдечни нарушения			
Палпитации		С неизвестна честота*	Нечести
Torsade de Pointes		С неизвестна честота*	
QT удължаване в електрокардиограмата		С неизвестна честота*	
Предсърдно мъждене		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Аритмия			С неизвестна честота*
Тахикардия		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Съдови нарушения			
Ортостатична хипотония			Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Ринит			Нечести
Сухота в носа		Нечести	
Диспнея			С неизвестна честота*
Дисфония		С неизвестна честота*	
Епистаксис			С неизвестна честота*
Стомашно-чревни нарушения			



Системо-органна класификация (СОК) / предпочитан термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид	Честота на НЛР, наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg #	Тамсулозин 0,4 mg #
Сухота в устата	Чести	Много чести	
Диспепсия	Чести	Чести	
Запек	Чести	Чести	Нечести
Гадене		Чести	Нечести
Коремна болка		Чести	
Гастроезофагеална рефлуксна болест		Нечести	
Диария			Нечести
Сухота в гърлото		Нечести	
Повръщане		Редки*	Нечести
Обструкция на колона		Редки	
Задръстване с фекалии		Редки	
Илеус		С неизвестна честота*	
Коремен дискомфорт		С неизвестна честота*	
Хепатобилиарни нарушения			
Чернодробно нарушение		С неизвестна честота*	
Абнормни показатели от чернодробните функционални тестове		С неизвестна честота*	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Сърбеж	Нечести	Редки*	Нечести
Суха кожа		Нечести	
Обрив		Редки*	Нечести
Уртикария		Много редки*	Нечести
Ангиедем		Много редки*	Редки
Синдром на Stevens-Johnson			Много редки
Еритема мултиформе		Много редки*	С неизвестна честота*
Ексфолиативен дерматит		С неизвестна честота*	С неизвестна честота*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Мускулна слабост		С неизвестна честота*	
Нарушения на бъбреците и никочните пътища			
Уринарно задържане ***	Нечести	Редки	
Затруднения при уриниране		Нечести	
Бъбречно увреждане		С неизвестна честота*	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			



Системо-органна класификация (СОК) / предпочитан термин (ПТ)	Честота на НЛР, наблюдавана по време на разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид	Честота на НЛР, наблюдавана с отделните вещества	
		Солифенацин 5 mg и 10 mg #	Тамсулозин 0,4 mg #
Нарушения в еякулацията, включително ретроградна еякулация и невъзможност за еякулация	Чести		Чести
Приапизъм			Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора	Чести	Нечести	
Периферни отоци		Нечести	
Астения			Нечести

#: НЛР от солифенацин и тамсулозин, включени в тази таблица, са НЛР, посочени в кратката характеристика на продукта за двата продукта.

*: от докладите от постмаркетинговия период. Тъй като тези спонтанно съобщени реакции са от постмаркетинговия опит в световен мащаб, честотата на реакциите и ролята на солифенацин или тамсулозин и техния произход не могат надеждно да се определят.

** : от постмаркетинговия период, наблюдавани по време на операция на катаракта и глаукома.

***: вижте точка 4.4.

Дългосрочна безопасност на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Профилът на нежелани реакции, наблюдаван с лечение до 1 година, е подобен на този, наблюдаван при 12-седмичните проучвания. Продуктът се понася добре и продължителната му употреба не се свързва със специфични нежелани реакции.

Описание на определени нежелани реакции

За задържане на урина вижте точка 4.4.

Пациенти в старческа възраст

Терапевтичните показания на Золтазен, умерени до тежки симптоми на съхранение (неотложност, повишена честота на уриниране) и симптоми на изпразване, свързани с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), са заболяване, засягащо мъже в старческа възраст. Клиничното разработване на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е направено при пациенти от 45 до 91-годишна възраст, на средна възраст от 65 години. Нежеланите реакции в популацията в старческа възраст са подобни на по-младата популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Преодозирание

Симптоми

Преодозирането с комбинацията от солифенацин и тамсулозин може потенциално да доведе до тежки антихолинергични ефекти плюс остра хипотония. Най-високата доза, приета случайно по



време на клинично проучване, съответства на 126 mg солифенацинов сукцинат и 5,6 mg тамсулозинов хидрохлорид. Тази доза е понесена добре, с лека сухота в устата за 16 дни като единствена докладвана нежелана реакция.

Лечение

В случай на предозиране със солифенацин и тамсулозин на пациента трябва да се даде активен въглен. Стомашна промивка е целесъобразна, ако се направи до 1 час, но не трябва да се предизвиква повръщане.

Както и при другите антихолинергични средства, симптомите на предозиране породени от компонентата солифенацин може да се лекуват по следния начин:

- Тежките централни антихолинергични ефекти, като халюцинации или силно изразено възбуждане: прилага се физостигмин или карбахол.
- Конвулсии или силно изразено възбуждане: лечение с бензодиазепин.
- Дихателна недостатъчност: прави се изкуствено дишане.
- Тахикардия: лекува се симптоматично, ако е необходимо. Бета-блокери трябва да се използват с внимание, тъй като едновременното предозиране с тамсулозин може да предизвика тежка хипотония.
- При задържане на урина: прави се катетеризация.

Както и при другите антиму斯卡ринови средства, в случай на предозиране, трябва да се обърне специално внимание на пациенти с известен риск от удължаване на QT-интервала (напр. хипокалиемия, брадикардия и едновременно прилагане на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала) и при такива със съпътстващи сърдечни заболявания (напр. исхемия на миокарда, аритмия, конгестивна сърдечна недостатъчност).

Острата хипотония, която може да настъпи след предозиране поради съставката тамсулозин, трябва да се третира симптоматично. Малко вероятно е хемодиализа да бъде полезна, тъй като тамсулозин е свързан във висока степен с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: алфа-адренорецепторни антагонисти, АТС код: G04CA53

Механизъм на действие

Золтазен е комбинирана таблетка с фиксирани дози, съдържаща две активни вещества, солифенацин и тамсулозин. Тези продукти са независими и с допълващ се механизъм на действие за лечение на симптоми на долните пикочни пътища (СДПП), свързани с ДПХ със симптоми на съхранение.

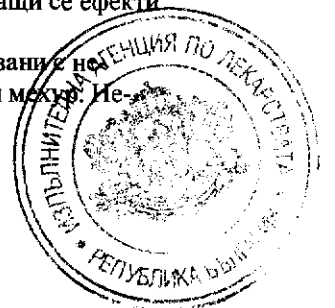
Солифенацин е компетитивен и селективен антагонист на мускариновите рецептори и няма значим афинитет за изпитвани различни други рецептори, ензими и йонни канали. Солифенацин има най-голям афинитет към мускариновите М3-рецептори, последвани от мускариновите М1- и М2-рецептори.

Тамсулозин е алфа1- адренорецепторен (АР) антагонист. Той се свързва селективно и компетитивно с постсинаптичните алфа 1-адренорецептори, по-специално с подтип алфа1А и алфа1D и е мощен антагонист в тъканите на долния уринарен тракт.

Фармакодинамични ефекти

Таблетките Золтазен се състоят от две активни вещества с независими и допълващи се ефекти при СДПП, свързани с ДПХ със симптоми на съхранение:

- Солифенацин подобрява функционалните проблеми в съхранението, свързани с не-невроно освободен ацетилхолин, активиращ М3-рецепторите в пикочния мехур. Не-



невронно освободеният ацетилхолин изостря сензорните функции на епитела на уринарния тракт и се проявява като неотложност и често уриниране.

- Тамсулозин подобрява симптомите на изпразване (повишава максималната скорост на уриниране) чрез облекчаване на обструкцията посредством отпускане на гладките мускули в простатата, шийката на мехура и уретрата. Той също така подобрява и симптомите на съхранение.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност е показана в пилотно фаза 3 проучване при пациенти със СДПП, свързани с ДПХ със симптоми на изпразване (обструктивни) и поне следното ниво на симптоми на съхранение (иритативни): ≥ 8 уринирания/24 часа и ≥ 2 епизода на неотложност/24 часа.

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид показва статистически значимо подобрение от изходно ниво до края на проучването в сравнение с плацебо по отношение и на двете първични крайни точки, общия International Prostate Symptom Score (IPSS) и Total Urgency and Frequency Score (TUFS) и по отношение на вторичните крайни точки неотложност, честота на уриниране, среден отделен обем за уриниране, никтурия, IPSS субскор за изпразване (IPSS voiding sub-score), IPSS субскор за съхранение (IPSS storage sub-score), IPSS за качество на живот (IPSS quality of life (QoL)), скор на проблемите във въпросника за свърхактивен пикочен мехур (Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) Bother score) и OAB-q скор за свързано със здравето качество на живот (OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL) score), включително всички видове субскор (за преодоляване на трудности, тревога, сън и социален).

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид показва по-добро в сравнение с тамсулозин OCAS подобрение на Total Urgency and Frequency Score, както и по отношение на честотата на уриниране, среден отделен обем за едно уриниране и по отношение на IPSS субскора за съхранение. Това се придружава от значими подобрения в общия скор на IPSS QoL и в общия скор на OAB-Q HRQoL, включително всички видове субскор. Освен това, солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, както се очаква, е не по-малко ефикасен от тамсулозин OCAS по отношение на общия IPSS ($p < 0,001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

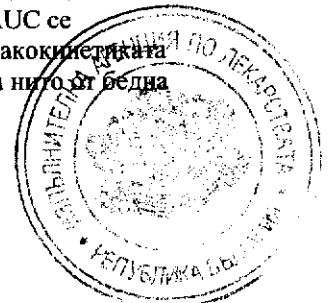
Информацията по-долу представя фармакокинетичните параметри след многократно дозиране на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид.

Проучване за относителна бионаличност с многократно дозиране показва, че приложението на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид води до сравнима експозиция на тази след едновременно приложение на отделни таблетки солифенацин и тамсулозин OCAS в същата доза.

Абсорбция

След многократно дозиране на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, t_{max} на солифенацин варира между 4,27 часа и 4,76 часа в различните проучвания; t_{max} на тамсулозин варира между 3,47 часа и 5,65 часа. Съответстващите стойности на C_{max} за солифенацин варират между 26,5 ng/ml и 32,0 ng/ml, докато C_{max} за тамсулозин варира между 6,56 ng/ml и 13,3 ng/ml. Стойностите на AUC за солифенацин варират между 528 ng.h/ml и 601 ng.h/ml, а за тамсулозин между 97,1 ng.h/ml и 222 ng.h/ml. Абсолютната бионаличност на солифенацин е приблизително 90%, докато за тамсулозин се очаква да се абсорбират 70% до 79%.

Със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид е направено проучване с еднократна доза за ефект на храната, с дозиране на гладно, след бедна на мазнини ниско калорийна закуска и след богата на мазнини високо калорийна закуска. Наблюдавано е 54% повишение в C_{max} за компонентата тамсулозин на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид след богатата на мазнини високо калорийна закуска в сравнение с дозиране на гладно, докато AUC се увеличава до 33%. Ниско калорийна, бедна на мазнини закуска не повлиява фармакокинетиката на тамсулозин. Фармакокинетиката на компонентата солифенацин не се повлиява нито от бедна



на мазнини ниско калорийна закуска, нито от богата на мазнини високо калорийна закуска. Едновременното приложение на солифенацин и тамсулозин OCAS води до 1,19-кратно повишение в C_{max} на тамсулозин и 1,24-кратно повишение в AUC на тамсулозин в сравнение с AUC на таблетката тамсулозин OCAS приложена самостоятелно. Няма индикации за ефект на тамсулозин по отношение на фармакокинетиката на солифенацин.

Елиминиране

След еднократно приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, $t_{1/2}$ на солифенацин е в обхвата от 49,5 часа до 53,0 часа, а на тамсулозин е от 12,8 часа до 14,0 часа. Многократно дозиране на верапамил 240 mg веднъж дневно приложен едновременно със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид води до 60% повишение в C_{max} и до 63% повишение в AUC за солифенацин, докато C_{max} на тамсулозин се повишава до 115%, а AUC до 122%. Тези промени в C_{max} и AUC не се считат за клинично значими.

Популационен фармакокинетичен анализ на данните от фаза 3 показва, че интраиндивидуалната вариабилност на фармакокинетиката на тамсулозин е свързана с разлики във възраст, ръст и плазмените концентрации на $\alpha 1$ -кисел гликопротеин. Покачването на възрастта и на $\alpha 1$ -кисел гликопротеин се свързва с повишение на AUC, докато повишението в ръста се свързва с понижение в AUC. Същият фактор води до подобни промени във фармакокинетиката на солифенацин. В допълнение, покачването на гама-глутамин транспептидазата се свързва с по-високи стойности на AUC. Тези промени в AUC не се считат за клинично значими.

Информация за отделните активни вещества, използвани в продукти с едно вещество, завършва фармакокинетичните свойства на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид:

Солифенацин

Абсорбция

За солифенацин таблетки t_{max} не зависи от дозата и настъпва 3 до 8 часа след многократно дозиране. C_{max} и AUC нарастват пропорционално на дозата между 5 mg и 40 mg. Абсолютната бионаличност е приблизително около 90%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение на солифенацин след интравенозно приложение е приблизително 600 l. Приблизително 98% от солифенацин е свързан с плазмените протеини, главно $\alpha 1$ -кисел гликопротеин.

Метаболизъм

Солифенацин има малък ефект на първо преминаване, като се метаболизира бавно. Солифенацин се метаболизира основно в черния дроб, главно чрез цитохром СУРЗА4. Освен това съществуват и алтернативни пътища на метаболизъм, които може да допринесат за метаболизирането на солифенацин. Системният клирънс на солифенацин е около 9.5 l/h. След перорален прием в плазмата са идентифицирани един фармакологично активен (4R- хидрокси солифенацин) и три неактивни метаболита (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-хидроксил-N-оксид на солифенацин) в допълнение към солифенацин.

Елиминиране

След еднократно прилагане на 10 mg (белязан с C^{14}) солифенацин около 70% от радиоактивността се наблюдава в урината, а 23% във фекалиите след 26 дни. В урината около 11% от радиоактивността се открива като непроменено активно вещество; около 18% като N-оксид метаболит, 9% като 4R-хидрокси-N-оксид метаболит и 8% като 4R-хидрокси метаболит (активен метаболит).

Тамсулозин

Абсорбция

За тамсулозин OCAS, t_{max} настъпва 4 до 6 часа след многократно дозиране на 0,4 mg дневно. C_{max} и AUC нарастват пропорционално на дозата между 0,4 mg и 1,2 mg. Абсолютната



бионаличност се изчислява приблизително около 57%.

Разпределение

Обемът на разпределение на тамсулозин след интравенозно приложение е около 16 l. Приблизително 99% от тамсулозин се свързва с плазмените протеини главно α 1- кисел гликопротеин.

Метаболизъм

Тамсулозин има слаб ефект на първо преминаване, тъй като се метаболизира бавно. Тамсулозин екстензивно се метаболизира в черния дроб, главно от CYP3A4 и CYP2D6. Системният клирънс на тамсулозин е около 2,9 l/h. Повечето тамсулозин е наличен в плазмата под формата на непроменено активно вещество. Нито един от метаболитите не е по-активен от изходното съединение.

Елиминиране

След прием на единична доза от 0,2 mg (белязан с C¹⁴) тамсулозин, след 1 седмица около 76% от радиоактивността се наблюдава в урината, а 21% във фекалиите. В урината, приблизително 9% от радиоактивността се възстановява като непроменен тамсулозин, около 16% като сулфат на o-диетилиран тамсулозин, а 8% като o-етоксифенокси оцетна киселина.

Характеристики при специфични групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

При клиникофармакологичните и биофармацевтичните проучвания, възрастта на лицата варира между 19 и 79 години. След приложение на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид, най-високите стойности за средна експозиция са открити при лица в старческа възраст, въпреки че има почти цялостно припокриване с индивидуалните стойности, намерени при по-млади лица. Това се потвърждава от популационния фармакокинетичен анализ на фаза 2 и 3 данните. Золтазен може да се използва от пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

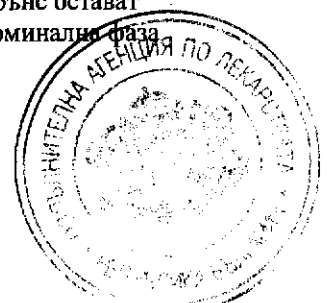
Золтазен може да се използва от пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, но трябва да се прилага с внимание на пациенти с тежка бъбречна недостатъчност. Фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност. Следните твърдения отразяват наличната информация за отделните компоненти по отношение на бъбречната недостатъчност.

Солифенацин

AUC и C_{max} на солифенацин при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност не са значимо различни от тези установени при здрави доброволци. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), експозицията на солифенацин е значимо по-голяма от тази при контролите, с увеличение в C_{max} от около 30%, в AUC с повече от 100% и в t_{1/2} с повече от 60%. Наблюдавана е статистически значима връзка между креатининовия клирънс и клирънса на солифенацин. Не е проучвана фармакокинетиката при пациенти, подлежащи на хемодиализа.

Тамсулозин

Сравнена е фармакокинетиката на тамсулозин при 6 лица с лека до умерена ($30 \leq \text{CrCl} < 70$ ml/min/1,73 m²) или тежка (< 30 ml/min/1,73 m²) бъбречна недостатъчност и 6 здрави лица ($\text{CrCl} > 90$ ml/min/1,73 m²). Докато промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин е наблюдавана в резултат на нарушено свързване с α 1-кисел гликопротеин, несвързаната (активна) концентрация на тамсулозинов хидрохлорид, както и присъщият клирънс остават относително постоянни. Не са проучвани пациенти с бъбречно заболяване в терминална фаза ($\text{CrCl} < 10$ ml/min/1,73 m²).



Чернодробна недостатъчност

Солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид

Золтазен може да се използва при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, но е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Фармакокинетиката на солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не е проучвана при пациенти с чернодробна недостатъчност. Следващите твърдения отразяват наличната информация за отделните съставки по отношение на чернодробната недостатъчност.

Солифенацин

При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор от 7 до 9), C_{max} не се повлиява, AUC се повишава с 60%, а $t_{1/2}$ се удвоява. Фармакокинетиката на солифенацин при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не е проучвана.

Тамсулозин

Сравнявана е фармакокинетиката на тамсулозин при 8 лица с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор от 7 до 9) и 8 здрави лица. Докато промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин е наблюдавана в резултат на нарушено свързване с $\alpha 1$ -кисел гликопротеин, несвързаната (активна) концентрация на тамсулозин не се повлиява значимо, с умерена (32%) промяна в присъщия клирънс на несвързан тамсулозин. Тамсулозин не е проучван при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Със солифенацинов сукцинат/тамсулозинов хидрохлорид не са провеждани неклинични проучвания. Солифенацин и тамсулозин се оценявани екстензивно като отделни съставки в токсикологични проучвания с животни и данните са консистентни с известните фармакологични действия. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност, токсичност за развитието, генотоксичност и карциногенен потенциал или синергизъм по отношение на нежеланите реакции, когато се комбинира солифенацин и тамсулозин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Слой тамсулозин – слой с изменено освобождаване

Целулоза, микрокристална (E460)
Макрогол с висока молекулна маса
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)
Бутилхидрокситолуен (E321)

Слой солифенацин – слой с незабавно освобождаване

Калциев хидрогенфосфат (E341)
Целулоза, микрокристална (E460)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Хидроксипропилцелулоза, частично заместена (E463)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмирано покритие

Хипромелоза (E464)
Макрогол
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости



Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка, съдържаща PA/алуминий/PVC/алуминий или PA/алуминий/PVC/алуминий перфорирани блистери с единични дози.

Опаковки, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 или 200 таблетки (в блистери)

Опаковки, съдържащи 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 или 200 x 1 таблетки (в перфорирани блистери с еднократни дози)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ г.}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12.01.2023 г.

