

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält eine Schicht mit 6 mg Solifenacinsuccinat, entsprechend 4,5 mg Solifenacin als freie Base, und eine Schicht mit 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid, entsprechend 0,37 mg Tamsulosin als freie Base.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Jede Tablette hat einen roten Filmüberzug, ist rund, bikonvex mit der Prägung „6 04“ auf einer Seite und hat einen Durchmesser von 9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung bei durch benigne Prostatahyperplasie (BPH) hervorgerufenen moderaten bis schweren Speichersymptomen (Dranginkontinenz, erhöhte Miktionsfrequenz) und Harnentleerungsstörungen bei Männern, die nicht ausreichend auf Monotherapie-Behandlungen ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer, einschließlich ältere Patienten

Eine *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm*-Tablette (6 mg/0,4 mg) einmal täglich zum Einnehmen, zu oder unabhängig von den Mahlzeiten. Die maximale Tagesdosis beträgt eine *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm*-Tablette (6 mg/0,4 mg).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurde nicht untersucht. Allerdings sind die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der einzelnen Wirkstoffe gut bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm kann bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) angewendet werden. Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) sollen mit besonderer Vorsicht behandelt werden und nicht mehr als die maximale Tagesdosis von einer *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm*-Tablette (6 mg/0,4 mg) erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurde nicht untersucht. Allerdings sind die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der einzelnen Wirkstoffe gut bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm kann bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score von ≤ 7) angewendet werden. Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score von 7 bis 9) sollen mit besonderer Vorsicht behandelt werden und nicht mehr als die maximale Tagesdosis von einer *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm*-Tablette (6 mg/0,4 mg) erhalten. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score > 9) ist die Anwendung von *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Mäßige und starke Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4

Die maximale Tagesdosis sollte auf eine *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm*-Tablette (6 mg/0,4 mg) begrenzt werden. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige bis starke CYP3A4-Inhibitoren wie Verapamil, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir oder Itraconazol erhalten, sollte *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht angezeigt.

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ratiopharm

Art der Anwendung

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm ist zum Einnehmen. Die Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung sollte im Ganzen mit Wasser geschluckt und nicht zerkaut, zerteilt oder zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff/die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hämodialyse-Patienten (siehe Abschnitt 5.2)
- Patienten mit einer stark eingeschränkten Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die gleichzeitig mit einem starken Cytochrom-P450-(CYP)-3A4-Inhibitor (z. B. Ketoconazol) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit mittelgradiger Leberinsuffizienz, die gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (z. B. Ketoconazol) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit einer schweren gastrointestinalen Erkrankung (einschließlich eines toxischen Megakolons), einer Myasthenia gravis oder einem Engwinkelglaukom, sowie Patienten, die ein Risiko für diese Erkrankungen aufweisen
- Patienten mit orthostatischer Hypotonie in ihrer Anamnese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit:

- einer stark eingeschränkten Nierenfunktion
- einem Risiko der Harnverhaltung
- einer obstruktiven gastrointestinalen Erkrankung
- dem Risiko einer verminderten gastrointestinalen Motilität
- einer Hiatushernie/gastroösophagealem Reflux und/oder bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die eine Ösophagitis hervorrufen oder zu einer Exazerbation der Ösophagitis führen können (wie z. B. Bisphosphonate)
- einer autonomen Neuropathie

Der Patient ist zu untersuchen, um das Vorhandensein anderer Erkrankungen auszuschließen, die ähnliche Symptome verursachen können wie die benigne Prostatahyperplasie.

Vor der Behandlung mit *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* sind sonstige Ursachen der häufigen Blasenentleerung (Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung) zu bewerten. Bei Vorliegen einer Harnwegsinfektion ist eine geeignete antibakterielle Therapie einzuleiten.

QT-Verlängerungen und Torsade de Pointes wurden bei Patienten mit Risikofaktoren wie etwa bestehendem Long-QT-Syndrom und Hypokaliämie beobachtet, die mit Solifenacinsuccinat behandelt wurden.

Bei einigen Patienten, die Solifenacinsuccinat und Tamsulosin eingenommen haben, wurden Angioödeme mit Obstruktion der Atemwege berichtet. Wenn ein Angioödem auftritt, muss *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* abgesetzt werden und darf danach nicht mehr angewendet werden. Eine geeignete Behandlung und/oder Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

Bei einigen mit Solifenacinsuccinat behandelten Patienten wurden anaphylaktische Reaktionen berichtet. Bei Patienten, die anaphylaktische Reaktionen entwickeln, sollte die Behandlung mit *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* abgebrochen und eine geeignete Therapie und/oder Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

Wie bei anderen Alpha-1-Adrenozeptorantagonisten kann es während der Behandlung mit Tamsulosin in Einzelfällen zu einem Blutdruckabfall kommen, der selten zu einer Synkope führen kann. Patienten, die mit der Einnahme von *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* beginnen, sollten darauf hingewiesen werden, sich beim ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwäche) hinzusetzen oder hinzulegen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder bis kurz vorher mit Tamsulosinhydrochlorid behandelt wurden, trat während Katarakt- und Glaukomoperationen das sogenannte „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) auf. IFIS kann das Risiko von Komplikationen während und nach der Operation erhöhen. Daher sollte mit der Behandlung von *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* bei Patienten, bei denen eine Katarakt- oder Glaukomoperation geplant ist, nicht begonnen werden. In einzelnen Berichten wurde es als nützlich angesehen, *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* 1-2 Wochen vor einer Katarakt- oder Glaukomoperation abzusetzen, jedoch ist der Vorteil einer Therapieunterbrechung nicht abschließend geklärt. Bei den Untersuchungen vor der Operation sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte abklären, ob die für die Katarakt- oder Glaukomoperation vorgesehenen Patienten mit *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* behandelt werden oder wurden. Damit soll gewährleistet werden, dass geeignete Maßnahmen ergriffen werden können, um das IFIS während der Operation beherrschen zu können.

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ratiopharm

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm sollte nur mit Vorsicht in Verbindung mit mäßigen und starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden. Bei Patienten, die langsame Metabolisierer vom CYP2D6-Phänotyp sind oder die starke CYP2D6-Inhibitoren wie z. B. Paroxetin erhalten, darf *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* nicht gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln mit anticholinergen Eigenschaften kann zu einer Verstärkung der therapeutischen Effekte und unerwünschten Wirkungen führen. Nach Beendigung der Behandlung mit *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* sollte vor Beginn einer anticholinergen Behandlung circa eine Woche Pause einhalten werden. Die therapeutische Wirkung von Solifenacin kann durch die gleichzeitige Einnahme von cholinergen Rezeptoragonisten vermindert werden.

Wechselwirkungen mit CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Solifenacin und Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) (200 mg/Tag) führte zu einer Zunahme der C_{\max} und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Solifenacin um das 1,4- und 2-Fache, während Ketoconazol in einer Dosierung von 400 mg/Tag zu einer Zunahme der C_{\max} und AUC von Solifenacin um das 1,5- und 2,8-Fache führte.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosin mit Ketoconazol in einer Dosierung von 400 mg/Tag führte zu einer Zunahme der C_{\max} und AUC von Tamsulosin um das 2,2- und 2,8-Fache.

Da die gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir und Itraconazol zu einer erhöhten Exposition sowohl gegenüber Solifenacin als auch gegenüber Tamsulosin führte, sollte *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* nur mit Vorsicht zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren verabreicht werden.

Bei Patienten, die außerdem langsame Metabolisierer vom CYP2D6-Phänotyp sind oder die bereits starke CYP2D6-Inhibitoren erhalten, darf *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* nicht gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid und Verapamil (einem moderaten CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer ca. 2,2-fachen Zunahme der C_{\max} und AUC von Tamsulosin, und zu einer ca. 1,6-fachen Zunahme der C_{\max} und AUC von Solifenacin. Daher ist Vorsicht geboten, wenn *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* gemeinsam mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren verabreicht wird.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosin mit dem schwachen CYP3A4-Inhibitor Cimetidin (400 mg alle 6 Stunden) führte zu einem Anstieg der AUC von Tamsulosin um das 1,44-Fache, während es keine signifikante Änderung der C_{\max} gab. *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* kann gemeinsam mit schwachen CYP3A4-Inhibitoren verabreicht werden.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosin mit dem starken CYP2D6-Inhibitor Paroxetin (20 mg/Tag) führte zu einer Zunahme der C_{\max} und AUC von Tamsulosin um das jeweils 1,3- und 1,6-Fache. *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* kann gemeinsam mit CYP2D6-Inhibitoren verabreicht werden.

Die Wirkungen einer Enzyminduktion auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Solifenacin und Tamsulosin wurden nicht geprüft. Da Solifenacin und Tamsulosin durch CYP3A4 metabolisiert werden, sind pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) möglich, was die Plasmakonzentration von Solifenacin und Tamsulosin verringern kann.

Andere Wechselwirkungen

Die folgenden Angaben geben die Informationen wieder, die zu den einzelnen Wirkstoffen bekannt sind.

Solifenacin

- Solifenacin kann die Wirkung von Arzneimitteln vermindern, die stimulierend auf die Motilität des Gastrointestinaltrakts wirken, wie Metoclopramid und Cisaprid.
- *In-vitro*-Studien belegen, dass Solifenacin in therapeutischen Konzentrationen die CYP-Enzyme 1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 nicht hemmt. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Solifenacin und Arzneimitteln unwahrscheinlich, die von diesen CYP-Enzymen verstoffwechselt werden.
- Die Einnahme von Solifenacin hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von R-Warfarin oder S-Warfarin oder auf deren Wirkung auf die Prothrombinzeit.
- Die Einnahme von Solifenacin hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von Digoxin.

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung



Tamsulosin

- Die gemeinsame Verabreichung mit anderen Alpha-1-Adrenozeptorblockern kann zu hypotensiven Wirkungen führen.
- *In vitro* veränderten weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin oder Warfarin den freien Anteil von Tamsulosin im Humanplasma. Auch Tamsulosin verändert nicht den freien Anteil von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon. Diclofenac und Warfarin können jedoch die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.
- Eine gleichzeitige Verabreichung von Furosemid bewirkt einen Abfall des Tamsulosin-Plasmaspiegels. Da jedoch die Werte innerhalb des Normbereiches bleiben, ist eine gleichzeitige Gabe zulässig.
- *In-vitro*-Studien mit Tamsulosin haben gezeigt, dass Tamsulosin in therapeutischen Konzentrationen die CYP-Enzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 nicht hemmt. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Tamsulosin und Arzneimitteln unwahrscheinlich, die von diesen CYP-Enzymen verstoffwechselt werden.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosin mit Atenolol, Enalapril oder Theophyllin wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die Auswirkung von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid auf die Fertilität wurde nicht untersucht. Tierstudien mit Solifenacin oder Tamsulosin zeigen keine schädlichen Wirkungen in Bezug auf Fertilität und frühe Embryonalentwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Ejakulationsstörungen wurden bei klinischen Kurz- und Langzeitstudien mit Tamsulosin beobachtet. Fälle von Ejakulationsstörungen, retrograder Ejakulation und Anejakulation wurden in der Phase nach der Zulassung berichtet.

Schwangerschaft und Stillzeit

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollten die Patienten auf ein mögliches Auftreten von Schwindel, verschwommenem Sehen, Fatigue oder, in seltenen Fällen, Schläfrigkeit hingewiesen werden, was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm kann anticholinerge Nebenwirkungen hervorrufen, die im Allgemeinen von leichter bis mittelschwerer Ausprägung sind. Zu den am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen, die während klinischer Studien zur Entwicklung des Kombinationspräparats 6 mg Solifenacinsuccinat / 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid beobachtet wurden, zählen Mundtrockenheit (9,5 %), gefolgt von Obstipation (3,2 %) und Dyspepsie (einschließlich Abdominalschmerz; 2,4 %). Weitere häufige Nebenwirkungen sind Schwindelgefühl (einschließlich Vertigo; 1,4 %) verschwommenes Sehen (1,2 %), Fatigue (1,2 %) und Ejakulationsstörungen (einschließlich retrograder Ejakulation; 1,5 %). Akute Harnverhaltung (0,3 %, gelegentlich) ist die schwerwiegendste Nebenwirkung, die während der Behandlung mit Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid im Rahmen klinischer Studien beobachtet wurde.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle zeigt die Spalte zur Nebenwirkungshäufigkeit bei Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid die Nebenwirkungen, die im Rahmen von doppelblinden klinischen Studien mit Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid beobachtet wurden (auf Grundlage behandlungsbedingter Nebenwirkungen, die von mindestens zwei Patienten berichtet wurden und deren Häufigkeit höher als jene des Placebos in den doppelblinden Studien lag).

Die Spalten zur Häufigkeit bei Solifenacin und Häufigkeit bei Tamsulosin zeigen Nebenwirkungen, die bislang für die einzelnen Wirkstoffe berichtet wurden (siehe die jeweiligen Fachinformationen von Solifenacin 5 und 10 mg bzw. Tamsulosin 0,4 mg) und die auch nach Gabe von *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* auftreten können (einige dieser Nebenwirkungen wurden während des klinischen Entwicklungsprogramms von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid nicht beobachtet).

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ratiopharm

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird wie folgt eingeteilt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse / Vorzugsbezeichnung	Bei der Entwicklung von Solifenacinsuccinat/ Tamsulosinhydrochlorid beobachtete Nebenwirkungshäufigkeit	Nebenwirkungshäufigkeit bei den einzelnen Substanzen	
		Solifenacin 5 mg und 10 mg#	Tamsulosin 0,4 mg#
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Harnwegsinfektion		Gelegentlich	
Zystitis		Gelegentlich	
Erkrankungen des Immunsystems			
Anaphylaktische Reaktion		Nicht bekannt*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Appetit vermindert		Nicht bekannt*	
Hyperkaliämie		Nicht bekannt*	
Psychiatrische Erkrankungen			
Halluzinationen		Sehr selten*	
Verwirrungszustand		Sehr selten*	
Delirium		Nicht bekannt*	
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl	Häufig	Selten*	Häufig
Somnolenz		Gelegentlich	
Dysgeusie		Gelegentlich	
Kopfschmerzen		Selten*	Gelegentlich
Synkope			Selten
Augenerkrankungen			
Verschwommenes Sehen	Häufig	Häufig	Nicht bekannt*
Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS)			Nicht bekannt**
Trockene Augen		Gelegentlich	
Glaukom		Nicht bekannt*	
Sehstörungen			Nicht bekannt*
Herzerkrankungen			
Palpitationen		Nicht bekannt*	Gelegentlich

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ratiopharm

Torsade de Pointes		Nicht bekannt*	
QT-Verlängerung im EKG		Nicht bekannt*	
Vorhofflimmern		Nicht bekannt*	Nicht bekannt*
Arrhythmie			Nicht bekannt*
Tachykardie		Nicht bekannt*	Nicht bekannt*
Gefäßerkrankungen			
Orthostatische Hypotonie			Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Rhinitis			Gelegentlich
Trockenheit der Nase		Gelegentlich	
Dyspnoe			Nicht bekannt*
Dysphonie		Nicht bekannt*	
Epistaxis			Nicht bekannt*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Mundtrockenheit	Häufig	Sehr häufig	
Dyspepsie	Häufig	Häufig	
Obstipation	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Übelkeit		Häufig	Gelegentlich
Abdominalschmerz		Häufig	
Gastroösophageale Refluxkrankheit		Gelegentlich	
Diarrhoe			Gelegentlich
Trockener Hals		Gelegentlich	
Erbrechen		Selten*	Gelegentlich
Kolonobstruktion		Selten	
Koprostase		Selten	
Ileus		Nicht bekannt*	
Abdominelle Beschwerden		Nicht bekannt*	
Leber- und Gallenerkrankungen			
Leberfunktionsstörung		Nicht bekannt*	
Abnormaler Leberfunktionstest		Nicht bekannt*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Pruritus	Gelegentlich	Selten*	Gelegentlich
Trockene Haut		Gelegentlich	
Ausschlag		Selten*	Gelegentlich
Urtikaria		Sehr selten*	Gelegentlich
Angioödem		Sehr selten*	Gelegentlich
Stevens-Johnson-Syndrom			Sehr selten
Erythema multiforme		Sehr selten*	Nicht bekannt*
Exfoliative Dermatitis		Nicht bekannt*	Nicht bekannt*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Muskelschwäche		Nicht bekannt*	

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ratiopharm

Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Harnverhaltung***	Gelegentlich	Selten	
Erschwerte Miktion		Gelegentlich	
Nierenfunktionsstörung		Nicht bekannt*	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Ejakulationsstörungen einschl. retrograder Ejakulation und Anejakulation	Häufig		Häufig
Priapismus			Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	Häufig	Gelegentlich	
Periphere Ödeme		Gelegentlich	
Asthenie			Gelegentlich

#: Die in dieser Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen von Solifenacin und Tamsulosin sind die Nebenwirkungen, die in der Zusammenfassung der Merkmale beider Arzneimittel angeführt sind.

*: Aus Post-Marketing-Berichten. Da diese spontan berichteten Ereignisse aus weltweiten Erfahrungen seit der Zulassung stammen, kann über ihre Häufigkeit, die Rolle von Solifenacin und Tamsulosin und deren Kausalität keine zuverlässige Aussage gemacht werden.

** : Aus Post-Marketing-Berichten, während Katarakt- und Glaukomoperationen beobachtet.

***: siehe Abschnitt 4.4.

Langzeitsicherheitsdaten zu Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid

Das Nebenwirkungsprofil während der Behandlungsdauer von bis zu 1 Jahr war jenem ähnlich, das während der 12-wöchigen Studien beobachtet wurde. Die Kombination aus Solifenacinsuccinat und Tamsulosinhydrochlorid ist gut verträglich und es wurden keine speziellen Nebenwirkungen mit einer Langzeitbehandlung in Verbindung gebracht.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zu Harnverhaltung siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Bei dem therapeutischen Anwendungsgebiet von *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm*, durch benigne Prostatahyperplasie (BPH) hervorgerufene moderate bis schwere Speichersymptome (Dranginkontinenz, erhöhte Miktionsfrequenz) und Harnentleerungsstörungen, handelt es sich um Erkrankungen, die ältere Männer betreffen. Die klinische Entwicklung des Kombinationspräparats Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurde mit Patienten im Alter von 45 bis 91 Jahren durchgeführt, mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren. Die Nebenwirkungen bei älteren Personen waren jenen ähnlich, die bei jüngeren Personen beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung mit der Kombination von Solifenacin und Tamsulosin kann möglicherweise zu schweren anticholinergen Wirkungen und akuter Hypotonie führen. Die höchste Dosis, die während einer klinischen Studie versehentlich eingenommen wurde, entsprach 126 mg Solifenacinsuccinat und 5,6 mg Tamsulosinhydrochlorid. Diese Dosis wurde gut vertragen, wobei leichte Mundtrockenheit als einzige Nebenwirkung mit einer Dauer von 16 Tagen berichtet wurde.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung von Solifenacin und Tamsulosin sollte der Patient mit Aktivkohle behandelt werden. Eine Magenspülung ist sinnvoll, sofern sie innerhalb von 1 Stunde durchgeführt wird, Erbrechen darf jedoch nicht induziert werden.

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung



Wie von anderen Anticholinergika bekannt, können die Symptome einer Überdosierung von Solifenacin folgendermaßen behandelt werden:

- Bei schweren zentralen anticholinergen Wirkungen wie Halluzinationen oder ausgeprägten Erregungszuständen: Behandlung mit Physostigmin oder Carbachol.
- Konvulsionen oder ausgeprägte Erregungszustände: Behandlung mit Benzodiazepinen.
- Bei respiratorischer Insuffizienz: Behandlung durch künstliche Beatmung.
- Bei Tachykardie: symptomatische Behandlung, wenn erforderlich. Betarezeptorenblocker sollten mit Vorsicht angewendet werden, da die gleichzeitige Überdosierung von Tamsulosin potenziell zu schwerer Hypotonie führen kann.
- Bei Harnverhaltung: Behandlung durch Katheterisierung.

Wie bei anderen Muskarinrezeptor-Antagonisten ist im Fall einer Überdosierung bei Patienten mit einem bekannten Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls (d. h. bei Hypokaliämie, Bradykardie oder bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern) sowie bei Patienten mit einer vorbestehenden, relevanten Herzkrankheit (d. h. Myokardischämie, Arrhythmie, kongestive Herzinsuffizienz) besondere Vorsicht geboten.

Im Falle einer akuten Hypotonie, die nach einer Überdosierung aufgrund der Tamsulosin-Komponente auftreten kann, sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen. Eine Hämodialyse ist wahrscheinlich nicht von Nutzen, da Tamsulosin zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-Adrenozeptorantagonisten, ATC-Code: G04CA53

Wirkmechanismus

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm ist ein Fixdosis-Kombinationspräparat mit den beiden Wirkstoffen Solifenacin und Tamsulosin. Diese Wirkstoffe haben einen voneinander unabhängigen und gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismus in der Behandlung von durch BPH hervorgerufenen Symptomen der unteren Harnwege (lower urinary tract symptoms; LUTS) mit Speichersymptomen.

Solifenacin ist ein kompetitiver, selektiver Muskarinrezeptor-Antagonist und weist keine relevante Affinität zu verschiedenen anderen Rezeptoren, Enzymen und Ionenkanälen auf. Die höchste Affinität zeigt Solifenacin zu Muskarin-M3-Rezeptoren, gefolgt von Muskarin-M1- und -M2-Rezeptoren.

Tamsulosin ist ein Antagonist des Alpha-1-Adrenozeptors. Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an postsynaptische Alpha-1-Adrenozeptoren, insbesondere an die Subtypen Alpha-1A und Alpha-1D, und ist ein potenter Antagonist im Gewebe der unteren Harnwege.

Pharmakodynamische Wirkungen

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm-Tabletten enthalten zwei wirksame Bestandteile, die eine voneinander unabhängige und gegenseitig ergänzende Wirkung bei der Behandlung von durch BPH hervorgerufenen LUTS mit Speichersymptomen aufweisen:

- Solifenacin verbessert Speicherfunktionsstörungen, die mit nicht neuronal freigesetztem Acetylcholin im Zusammenhang stehen, das die M3-Rezeptoren in der Blase aktiviert. Nicht neuronal freigesetztes Acetylcholin sensibilisiert die urotheliale sensorische Funktion und äußert sich in Harndrang und häufiger Blasenentleerung.
- Tamsulosin verbessert Miktionsstörungen (erhöht die maximale Harnflussrate), indem es die Obstruktion durch Relaxation der glatten Muskulatur von Prostata, Blasenhalshals und Urethra lindert. Außerdem verbessert es Speichersymptome.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit wurde in einer Schlüsselstudie der Phase 3 bei Patienten mit BPH-assoziierten LUTS mit Miktions- (obstruktiv) und zumindest dem folgenden Schweregrad an Speichersymptomen (irritativ) gezeigt: ≥ 8 Miktionen/24 Stunden und ≥ 2 Drangepisoden/24 Stunden.

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid zeigte im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen von Studienbeginn bis Studienende in den beiden primären Endpunkten, dem Total-International-Prostate-Symptom-Score (IPSS) und dem Total-Urgency-and-Frequency-Score, sowie in den sekundären Endpunkten Harndrang, Miktionshäufigkeit, durchschnittliches ausgeschiedenes Volumen pro Miktion, Nykturie, IPSS-Miktions-Subscore, IPSS-Speicher-Subscore, IPSS-Lebensqualität (QoL), Overactive-Bladder-Fragebogen (OAB-Q), Bother-Score und OABq-Health-Related-Quality-of-Life-(HRQoL)-Score, einschließlich aller Subscores (Bewältigung, Besorgnis, Schlaf und soziale Interaktion).

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid zeigte im Vergleich zu Tamsulosin OCAS (Oral Controlled Absorption System) eine überlegene Verbesserung sowohl beim Total-Urgency-and-Frequency-Score als auch bei Miktionshäufigkeit, durchschnittlichem ausgeschiedenem Volumen pro

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung



Miktions- und IPSS-Speicher-Subscore. Dies wurde durch signifikante Verbesserungen des IPSS-QoL und OAB-Q-HRQoL-Gesamtscores einschließlich aller Subscores begleitet.

Außerdem erwies sich Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid beim Gesamt-IPSS – wie erwartet – als nicht unterlegen gegenüber Tamsulosin OCAS ($p < 0,001$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid

Die unten angeführten Daten zeigen die pharmakokinetischen Parameter nach Mehrfachdosierungen von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid.

Eine Bioäquivalenzstudie für die Mehrfachdosis hat gezeigt, dass durch die Verabreichung von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid eine vergleichbare Exposition erzielt wird wie durch die gleichzeitige Gabe von separaten Solifenacin- und Tamsulosin-OCAS-Tabletten in derselben Dosierung.

Resorption

Nach Mehrfachgabe von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid variierte die t_{\max} von Solifenacin in den verschiedenen Studien zwischen 4,27 und 4,76 Stunden, und die t_{\max} von Tamsulosin zwischen 3,47 und 5,65 Stunden. Die entsprechenden C_{\max} -Werte von Solifenacin schwankten zwischen 26,5 ng/ml und 32,0 ng/ml, während die C_{\max} von Tamsulosin zwischen 6,56 ng/ml und 13,3 ng/ml variierte. Die AUC-Werte von Solifenacin variierten zwischen 528 ng.h/ml und 601 ng.h/ml, und die von Tamsulosin zwischen 97,1 ng.h/ml und 222 ng.h/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit von Solifenacin beträgt etwa 90 %, während für Tamsulosin angenommen wird, dass 70-79 % resorbiert werden.

Eine Einzeldosisstudie mit Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid über Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln wurde nüchtern, nach einem fett- und kalorienarmen Frühstück und nach einem fetthaltigen, kalorienreichen Frühstück durchgeführt. Nach einem fetthaltigen, kalorienreichen Frühstück wurde für die Tamsulosin-Komponente von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid ein Anstieg des C_{\max} -Wertes um 54 % im Vergleich zum nüchternen Zustand beobachtet, während der AUC-Wert um 33 % anstieg. Ein fett- und kalorienarmes Frühstück zeigte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Tamsulosin. Die Pharmakokinetik der Solifenacin-Komponente wurde weder durch ein fett- und kalorienarmes, noch durch ein fetthaltiges, kalorienreiches Frühstück beeinflusst.

Die gleichzeitige Gabe von Solifenacin und Tamsulosin OCAS führte zu einer 1,19-fachen Steigerung des C_{\max} -Wertes und zu einer 1,24-fachen Steigerung des AUC-Wertes von Tamsulosin im Vergleich zum AUC-Wert nach alleine verabreichten Tamsulosin-OCAS-Tabletten. Es gab keine Hinweise auf eine Auswirkung von Tamsulosin auf die Pharmakokinetik von Solifenacin.

Elimination

Nach einer einzelnen Gabe von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid lag die $t_{1/2}$ von Solifenacin zwischen 49,5 und 53 Stunden, und die von Tamsulosin zwischen 12,8 und 14 Stunden.

Mehrfachgaben von Verapamil 240 mg 1 x tägl. führten bei gleichzeitiger Verabreichung von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid für Solifenacin zu einer Steigerung des C_{\max} -Wertes um 60 % und zu einem Anstieg des AUC-Wertes um 63 %, während für Tamsulosin der C_{\max} -Wert um 115 % und die AUC um 122 % anstieg. Die Änderungen von C_{\max} und AUC werden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Analyse von Daten hinsichtlich der Populationspharmakokinetik aus klinischen Studien der Phase 3 zeigte einen Zusammenhang zwischen der intraindividuellen Variabilität in der Pharmakokinetik von Tamsulosin und Unterschieden in Alter, Körpergröße und Plasmakonzentrationen von saurem α 1-Glykoprotein. Eine Erhöhung des Alters und des sauren α 1-Glykoproteins war mit einem AUC-Anstieg assoziiert, während eine höhere Körpergröße mit einer Verminderung der AUC-Werte assoziiert war. Dieselben Faktoren führten zu ähnlichen Veränderungen der Pharmakokinetik von Solifenacin. Außerdem wurde ein Anstieg der Gamma-Glutamyl-Transferase mit höheren AUC-Werten in Verbindung gebracht. Diese Änderungen der AUC werden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Angaben zu den einzelnen Wirkstoffen als Monotherapie dienen zur Vervollständigung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid:

Solifenacin

Resorption

Die Plasmaspitzenkonzentration t_{\max} von Solifenacin-Tabletten wird 3 bis 8 Stunden nach Mehrfachdosierung erreicht, wobei t_{\max} dosisunabhängig ist. C_{\max} und AUC nehmen zwischen 5 mg und 40 mg dosisproportional zu. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 90 %.

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ratiopharm

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen von Solifenacin nach intravenöser Applikation beträgt ungefähr 600 l. Solifenacin wird zu etwa 98 % an Plasmaproteine gebunden, vor allem an saures α 1-Glykoprotein.

Biotransformation

Solifenacin hat aufgrund der langsamen Metabolisierung einen niedrigen First-Pass-Effekt. Solifenacin wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt, in erster Linie vom Cytochrom CYP3A4. Es gibt jedoch auch andere Stoffwechselwege, die an der Metabolisierung von Solifenacin beteiligt sein können. Die systemische Clearance von Solifenacin liegt bei ungefähr 9,5 l/h. Nach peroraler Gabe wurden neben Solifenacin ein pharmakologisch wirksamer Metabolit (4R-Hydroxysolifenacin) und drei inaktive Metaboliten (N-Glucuronid, N-Oxid und 4R-Hydroxy-N-Oxid von Solifenacin) im Plasma festgestellt.

Elimination

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 10 mg [14 C-markiertem] Solifenacin wurden in einem Zeitraum von 26 Tagen ungefähr 70 % der Radioaktivität im Urin und 23 % im Stuhl nachgewiesen. Im Urin wurden ungefähr 11 % der radioaktiven Substanz als unverändert ausgeschiedener Wirkstoff wiedergefunden, von den Metaboliten etwa 18 % als N-Oxid, 9 % als 4R-Hydroxy-N-Oxid und 8 % als 4R-Hydroxy-Metabolit (aktiver Metabolit).

Tamsulosin

Resorption

Die Plasmaspitzenkonzentration von Tamsulosin OCAS wird 4 bis 6 Stunden nach Mehrfachdosierung von 0,4 mg/Tag erreicht. C_{max} und AUC nehmen zwischen 0,4 mg und 1,2 mg dosisproportional zu. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 57 %.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Tamsulosin nach intravenöser Applikation beträgt ungefähr 16 l. Tamsulosin wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, primär an saures α 1-Glykoprotein.

Biotransformation

Tamsulosin hat aufgrund der langsamen Metabolisierung einen niedrigen First-Pass-Effekt. Tamsulosin wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt, in erster Linie von den Cytochromen CYP3A4 und CYP2D6. Die systemische Clearance von Tamsulosin liegt bei ungefähr 2,9 l/h. Der größte Tamsulosinanteil liegt im Plasma in Form des unveränderten Wirkstoffes vor.

Keiner der Metaboliten besitzt eine höhere Aktivität als die Ausgangssubstanz.

Elimination

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 0,2 mg [14 C-markiertem] Tamsulosin wurden in einem Zeitraum von 1 Woche ungefähr 76 % der Radioaktivität im Urin und 21 % im Stuhl nachgewiesen. Im Urin wurden ungefähr 9 % der radioaktiven Substanz als unverändert ausgeschiedenes Tamsulosin wiedergefunden, etwa 16 % als Sulfat des O-deethylierten Tamsulosins und 8 % als O-Ethoxyphenoxyessigsäure.

Eigenschaften bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

In klinischen pharmakologischen und biopharmazeutischen Studien lag das Alter der Probanden zwischen 19 und 79 Jahren. Nach Verabreichung von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurden die höchsten durchschnittlichen Expositionswerte bei älteren Probanden beobachtet, obwohl es eine fast vollständige Überschneidung mit Einzelwerten bei jüngeren Probanden gab. Dies wurde durch Daten aus populationspharmakokinetischen Analysen der Phase 2 und 3 bestätigt. *Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm* kann bei älteren Patienten angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm kann bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Die Pharmakokinetik von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht.

Die folgenden Aussagen geben die vorhandenen Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen im Hinblick auf Nierenfunktionsstörung wieder.

Solifenacin

Hinsichtlich der Werte für AUC und C_{max} von Solifenacin gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion und gesunden Probanden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance \leq 30 ml/min)

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ratiopharm

war die Exposition gegenüber Solifenacin signifikant größer als bei den Kontrollpersonen. C_{\max} war um ca. 30 %, AUC um über 100 % und $t_{1/2}$ um über 60 % erhöht. Zwischen der Creatinin-Clearance und der Solifenacin-Clearance war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu beobachten.

Bei Hämodialysepatienten wurden keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik durchgeführt.

Tamsulosin

Die Pharmakokinetik von Tamsulosin wurde bei 6 Patienten mit leichter bis mittelschwerer ($30 < CrCl < 70$ ml/min/ $1,73$ m²) oder schwerer (≤ 30 ml/min/ $1,73$ m²) Niereninsuffizienz und 6 Personen mit normaler Nierenfunktion ($CrCl > 90$ ml/min/ $1,73$ m²) verglichen. Während eine Änderung der Gesamtplasmakonzentration von Tamsulosin aufgrund der veränderten Bindung an saures α 1-Glykoprotein festgestellt wurde, blieben sowohl die Konzentration von ungebundenem (aktiven) Tamsulosinhydrochlorid als auch die intrinsische Clearance relativ konstant. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ($CrCl < 10$ ml/min/ $1,73$ m²) wurden nicht untersucht.

Leberfunktionsstörungen

Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm kann bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden, ist aber bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert.

Die Pharmakokinetik von Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Die folgenden Aussagen geben die verfügbaren Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen im Hinblick auf Leberfunktionsstörung wieder.

Solifenacin

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh 7-9) bleibt die C_{\max} unverändert, während die AUC um 60 % erhöht und $t_{1/2}$ verdoppelt wird. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurden keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Solifenacin durchgeführt.

Tamsulosin

Die Pharmakokinetik von Tamsulosin wurde bei 8 Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh 7-9) und 8 Personen mit normaler Leberfunktion verglichen. Während eine Änderung der Gesamtplasmakonzentration von Tamsulosin aufgrund der veränderten Bindungseigenschaften an saures α 1-Glykoprotein festgestellt wurde, wurde keine signifikante Änderung der Konzentration des ungebundenen (aktiven) Tamsulosins bei einer moderaten (32 %) Veränderung der intrinsischen Clearance des ungebundenen Tamsulosins festgestellt. Tamsulosin wurde nicht an Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien zu Solifenacinsuccinat/Tamsulosinhydrochlorid durchgeführt. Solifenacin und Tamsulosin wurden einzeln umfassend in Toxizitätsstudien an Tieren evaluiert und die Ergebnisse stimmen mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen überein. Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Fertilität, embryofetalen Entwicklung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen und geben keinen Anlass zur Besorgnis hinsichtlich einer Potenzierung oder eines Synergismus der unerwünschten Wirkungen, wenn Solifenacin und Tamsulosin kombiniert werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tamsulosin-Schicht – Schicht mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Macrogol 7.000.000

Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E 321)

Solifenacin-Schicht – Schicht mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

Calciumhydrogenphosphat (E 341)

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (E 463)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

Solifenacin/Tamsulosin-ratiopharm 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ratiopharm

Filmüberzug
Hypromellose (E 464)
Macrogol 8.000
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit PA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Tabletten oder mit perforierten PA/Aluminium/PVC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen mit 10 Tabletten

Packungsgrößen: 30, 50, 90 oder 100 Tabletten (in Blisterpackungen)

Packungsgrößen: 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 oder 100 x 1 Tablette (in Einzeldosis-Blisterpackungen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7007696.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. März 2023

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig